

## \* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

## [Detailed Description of the Invention]

## [0001] [Background of the Invention]

<Field of invention> this invention relates to the passive immunization of the mammalian by the heteroantibody obtained from the immunized domestic-fowls kind.

[0002] The antigen which corresponds using the serum globulin fraction which consists of various antibody types, such as the <explanation of a background technique> IgA, and IgM, IgG, is opposed, and it is well known to this contractor of the field of immunology that the harmful effect of an antigen can be neutralized by it. As various antigens, carcinogenic, a bacterial and viral kind, vegetation and the biological control factor of the animal origin, a toxin (toxin), poison, etc. are contained.

[0003] usually, if the immune system of an animal is put to an outpatient department antigen, it neutralizes the effect [ be / biological control-(or) / it / harmful ] of an antigen. It may be generated automatically and exposure to the outpatient department antigen of the immune system of a certain mammalian can also put a host to an antigen by intentional administration of the antigen in the gestalt of a vaccine. If vaccination of the antigenic matter is carried out, the immune response to which an object animal produces an antibody will produce an animal. Generally this process is called the active immunization of the host kind put to the antigen. The antibody produced by active immunization from the animal species of arbitration is an antibody of the congener (gay ROGASU) to the animal species.

[0004] one -- a \*\* -- a seed -- producing -- having had -- an antibody -- using -- others -- a seed -- it can set -- a homologous antigen -- effect -- neutralizing -- obtaining -- things -- \*\* -- good -- getting to know -- having -- \*\*\*\* . When the individual from one kind receives immunity protection from the antibody produced in other individuals, passive immunization arises. This process needs the migration of an antibody on a receipt object from a donator. When a donator and a receipt object are the same kinds (SUPESHIZU), an antibody is congener (gay ROGASU). On the other hand, when a donator and a receipt object are different species, it is said that antibodies are different species (hetero ROGASU). [0005] Although it is known that passive immunization is what offers the effective approach for prophylaxis and a therapy, use of the passive immunization in human medicine has constraint. A Homo sapiens antibody compound of the same kind is because it generally is not available. On the other hand, since use of heteroantibodies is dangerous, the passive immunization of the Homo sapiens by the heteroantibody produced in donator animal species is used only in an urgent situation. Use of the antiserum of the snake venom produced in a horse as an example of the situation that heteroantibody is used in a human therapy, and a bee toxin etc. is mentioned. These antibodies neutralize the toxin of a snake and a bee, and, thereby, remove and decrease the harmful effect.

[0006] Since the antibody of the nonhuman origin is a foreign thing to a human immune system, the passive immunization of the Homo sapiens by heteroantibody is not safe. Exposing a receiver's immune system to an outpatient department licensor's antibody protein produces the immunoreaction to an outpatient department antigen in a receiver. This immune response causes the illness of the blood serum which has died and resulted [ the anaphylactic shock and ].

[0007] Therefore, although heteroantibody is known and there is moreover a useful application,

generally this therapy approach is not used from consideration of insurance.

[0008] It is well-known that livestock kinds, such as a fowl, a turkey, and a duck, produce the antibody to other antigens in blood and an egg in the factor list which causes Tori's illness. RUBAKKU-FUERUHAIDEN and others [ for example, ] (Immunology, 27, 683 (1974)) NESSURU, G.A. and others [ and ] (J. Med., 130, 1337 (1967)) The immunoglobulin of a fowl is analyzed quantitatively. Polson (Immunological Communications, 9, and 495-514 (1980)) Female Dorri was made to immunize to the natural mixture of some protein and protein, and the IgY antibody is detected in the yolk of an egg. FATERU and others (Biochemical and Biophysical Research Communications, 102, and 1028-1033 (1981)) Female Dorri was made to immunize to prostaglandins and the antibody was detected in the yolk. Diene SENIUSU and others (Journal of Immunological Methods, 46, 363-68 (1981)) How to isolate Yolk IgG to immunodiagnosis is shown. Immunological Communications of polson, and 9,475-493 (1980) \*\*\*\* -- the antibody isolated from female Dorri's yolk immunized by various plant viruses is indicated.

[0009] however, although Seki of all these reference is carried out only to research of the immunoglobulin of the domestic fowls produced to various antigens, as for these antigens, the all not necessarily affect the illness or symptoms of mammalian specifically -- it is -- it is -- it does not cause. The aforementioned polson (both papers 1980) or the paper of above-mentioned diene SENIUSU has suggested use of Tori's antibody instead of the antibody of mammalian as a means in the diagnostic approach. Polson has suggested the thing which those mother Dorri was not put in the fowl which newly hatched and which receive sick and may give passive protection in Immunological Communications and 491 pages of 475-493 (1980). That is, it is an approach by injecting a chick with the yolk IgY obtained from this female Dorri super-immunized by receiving sick. Even if this suggestion is an individual which is temporarily different in addition to an inferential thing, it deals with only the passive immunization of one kind by the antibody obtained from the same kind of the same kind.

[0010] "If the means which makes min degradation of the antibody by the proteolytic enzyme in intestines by giving a lot of antibodies included exactly is taken, the egg from the immunized suitable fowl will be able to reason when it comes to the useful and harmless therapy of the infectious disease in a certain intestines" is said to Journal of Immunological Methods of above-mentioned diene SENIUSU, and 46 or 67 pages. These authors show similarity with the idea which quotes research of research (Journal of Immune Milk, 1, 3 (1964)) of Campbell and others, and treats an infectious disease with the milk from the immunized animal. This diene SENIUSU's and others suggestion is inference as accepted oneself. Furthermore, the antibody is accompanied also by warning that it will deteriorate with the proteolytic enzyme in intestines. The immunization of female fowls performed according to separation of the yolk of an egg is indicated by the British JP,2057451,B specification. In the purpose of a diagnosis, or a suitable case, the pharmaceutical preparation of the acquired immunology can be used at the purpose of a sick therapy. Although the use to Homo sapiens is also suggested, there is no reason conjectured that the usual problem relevant to use of heteroantibody will not occur.

[0011] Since it was separated from the phylogeny top of Tori and the mammals, it was illogical to have chosen as what produces an antibody [ as opposed to the illness or symptoms of mammalian for a fowl and other domestic fowls ]. Clear selections of the antibody to the immunity therapy product meant by the therapy of mammals were other mammals which have close ecology developmental relevance. For example, to the human immune system, the protein of a fowl will trigger the allergic response by repetition use rather than is [ and ] logical, since it is foreignness. [ of treating a human patient by the antibody of the fowl medicated by the parenteral administration compounding agent ] In fact, there is also no proof of having used symptoms [ in / for the antibody originating in the egg of a bird / mammalian ] for preventing or treating in science reference.

[0012] [Outline of invention] This invention offers the approach of medicating with a low antigenic protein compound of a different kind the bottom of the condition which avoids serum sickness or an anaphylactic shock. this invention -- moreover, the approach of prescribing for the patient the low antigenic IgG compound of a different kind obtained from the blood serum and (or) edible product of domestic fowls which were immunized under the condition which avoids serum sickness or an

anaphylactic shock is offered.

[0013] In addition, when the "Bovidae animal" is mentioned below, it shows the mode that the Bovidae animal may be used instead of being Tori in addition to Tori. ←

[0014] This invention follows and relates to the approach of carrying out different-species passive immunization of the mammalian to the condition of having been caused by the antigen. This approach consists of medicating mammalian with the antibody of the immunological effective dose obtained from the domestic fowls immunized to the antigen. Here, mammalian has resistance to an antibody from the place which has the hysteresis which consumes the matter obtained from the egg of the domestic fowls as a source of food.

[0015] This invention relates to the United States patent application No. 577,804 for which it applied to the United States patent trademark agency with Beck and a urinal stall to "the foreign protein antibody compound for passive immunization" on February 7, 1984 at the further development of an indication and invention by which the application for patent is carried out. All the contents of an indication of this United States patent application shall be applied correspondingly here.

[0016] In the United States patent application No. 577,804, although the application for patent of the passive immunization approach of mammalian is carried out, this approach consists of injecting with the refined antibody obtained from the milk of the Bovidae animal immunized to a certain antigenic matter parenterally. Here, this mammalian has the hysteresis of consumption of the milk of such a domesticated Bovidae animal. The passive immunization approach of mammalian is also indicated by this United States patent application. The approach consists of injecting with the refined heteroantibody obtained from the egg of the domestic fowls immunized to a certain antigenic matter parenterally. Then, mammalian has the hysteresis which consumes the egg of such domestic fowls.

[0017] Administration of an egg antibody includes not only a parenteral target but the concept indicated by the United States patent application No. 577,804 in the point that you may be what kind of suitable path, and this invention is extended.

[0018] In one more mode, this invention relates to the approach of carrying out different-species passive immunization of the mammalian to the condition of having been caused by a certain antigen again. this approach -- the following -- it consists of a and b.

a) Give the matter which has the raised antibody titer to the antigen obtained from the egg of the domestic fowls immunized to the antigen by the mammalian until mammalian produces sufficient resistance to the antibody.

b) Prescribe for the patient the antibody of the immunological effective dose obtained from the domestic fowls immunized to the antigen by the mammalian.

[0019] Thus, in this embodiment, the matter obtained from the egg of the domestic fowls immunized to the antigen is given to mammalian in front medicating mammalian with the antibody obtained from domestic fowls.

[0020] In other one embodiment, this invention relates to the different-species passive immunization approach of mammalian for the condition of having been caused to a certain antigen. here -- this approach -- the following -- it consists of a and b.

a) Give the matter which has the antibody titer raised to the mammalian to the antigen which was obtained and hung down from the milk of the Bovidae animal immunized to the antigen until mammalian produces considerable resistance to an antibody.

b) Prescribe for the patient the antibody of the immunological effective dose obtained from the domestication Bovidae animal immunized to the antigen by the mammalian by parenteral injection.

[0021] Moreover, this invention relates to various useful constituents in various medication methods, various conditions, and them.

[0022] for example, a desirable operative condition -- like -- setting -- this invention -- the following -- it is related with the constituent which comes to contain a and b.

a) Matter which has the antibody titer raised to the antigen obtained from the egg of the domestic fowls immunized to the antigen of given mammalian.

b) Matter which has the raised antibody titer to the antigen obtained from the milk of the domestication

Bovidae animal immunized to the antigen.

[0023] In other one mode of this invention, the constituent which comes to contain following a and b is offered.

a) The antibody refined from the egg of the domestic fowls immunized to the antigen of given mammalian. ←

b) The antibody refined from the milk of the Bovidae animal immunized to the antigen. ←

[0024] this invention -- the following -- the constituent which comes to contain a and b is also offered.

a) Support for parenteral.

b) What does not produce serum sickness or an anaphylactic shock in the object which is the antibody refined from the egg of the domestic fowls immunized to a certain antigen, and prescribed the antibody for the patient.

[0025] furthermore, this invention -- the following -- the constituent which comes to contain a and b is offered.

a) Support for parenteral.

b) What does not produce serum sickness or an anaphylactic shock in the object which is the antibody obtained from the blood serum or edible product of the Bovidae animal immunized to a certain antigen matter, and prescribed the antibody for the patient.

[0026] <Explanation of a desirable embodiment> It is in the condition of having been known as immunological resistance that the foreign protein of the immune system of the existing animal cannot be answered. Furthermore, it is also good for this contractor of the field of immunology to lack resistance to the antibody from various animal species including other mammalian kinds, and a certain kind of mammalian is known. Therefore, it is clear to the therapy of mammalian that heteroantibody's obtained from the introduced species it cannot be used for insurance. Discovery of this invention is an exception over the judgment of this heteroimmunity study generally understood. It was found out that the immune system of a certain mammalian can serve as resistance to the heteroantibody found out in the blood serum of domestic fowls or an oviparity product. This resistance produces the matter containing the antibodies from the kind of a bird of a different kind in each mammalian which was able to be given beforehand. The individual which was not able to give the matter containing the antibody from domestic fowls of a different kind lacks resistance to the antibody of the domestic fowls succeeding prescribed for the patient.

[0027] Thus, the essential description of this invention is being able to medicate mammals with the heteroantibody obtained from the blood serum or oviparity product of domestic fowls specifically immunized to various antigens passively, without triggering serum sickness or an anaphylactic reaction by taking orally, intraperitoneal, or parenteral (namely, inside of vein or intramuscular) administration.

[0028] Another essential description of this invention is being able to medicate mammalian with the heteroantibody obtained from the blood serum or edible product of a domestication Bovidae animal specifically immunized to various antigens passively by parenteral administration, without triggering serum sickness or an anaphylactic reaction.

[0029] As mentioned above, the immune system resistance which is conditions required for administration of heteroantibody must not occur automatically, and must be completed over many hours within mammalian by giving the matter containing Tori's antibody.

[0030] Any mammals can be treated by the approach of this invention. The kind of the domestication mammals, such as a kind used in the dairy of a rabbit, cattle, a horse, a goat, a sheep, and others, is mentioned to these. non-domesticated mammalian, for example, an ape, -- it can \*\* and treat. Finally, this invention is applicable also to human passive heteroimmunity-ization.

[0031] The combination of the antigen of arbitration or an antigen can be used. the matter of others of arbitration with which the immunity network of domestic fowls or a domestication Bovidae animal answers also in the thing of bacterial, viral, or cellularity, and an antigen induces the condition of immunity sensibility in the domestic fowls or the Bovidae animal -- it can come out. As for these antigens, what causes in the kind of mammalian the infectious disease which various conditions, for example, microorganism, or viruses induce, a toxic condition, etc. is desirable.

[0032] The following can be mentioned as suitable concrete instantiation of bacterial antigens. *Pseudomonas AERUGINOSA* (*Pseudomonas aeruginosa*), *Pseudomonas malto FIILA* (*Pseudomonas maltophilia*), *Streptococcus-equi SHIMIRI* (*Streptococcus equisimili*), *A Streptococcus dysgalactiae* (*Streptococcus dysgalactiae*), *A Streptococcus uberis* (*Streptococcus uberis*), *Streptococcus BOBISU* (*Streptococcus bovis*), *Pass TSUURERA mull TOSHIDA* (*Pasteurella multocida*), *Pass TSUURERA HEMORICHIKA* (*Pasteurella haemolytica*), *Moraxella BOBISU* (*Moraxella bovis*), *Actinobacillus rig NIERESHI* (*Actinobacillus lignieresii*), *Corynebacterium RENARE* (*Corynebacterium renale*), *Fusobacterium NEKUROHORUMU* (*Fusobacterium necrophorum*), *Bacillus cereus* (*Bacillus cereus*), *Salmonella Dublin* (*Salmonella dublin*), *Salmonella Heidelberg* (*Salmonella heidelberg*), *Salmonella Para Tiffe* (*Salmonella paratyphi*), *Yersinia en TEROKORITIKA* (*Yersinia enterocolitica*), *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus*), *Staphylococcus epidermidis* (*Staphylococcus epidermidis*), *Streptococcus PIROGENESU* (*Streptococcus pyogenes*), *Aerobacter AEROGENESU* (*Aerobacter aerogenes*), *ESHIERIKIA Cawley* (*Escherichia coli*), *Salmonella enteritidis* (*Salmonella enteritidis*), *The Klebsiella pneumoniae* (*Klebsiella pneumoniae*), *Salmonella typhimurium* (*Salmonella typhimurium*), *Hemophilus in full ENZAE* (*Haemophilus influenzae*), *A streptococcus kinky thread dance* (*Streptococcus viridans*), *Proteus vulgaris* (*Proteus vulgaris*), *shigella decene TERIAE* (*Shigella dysenteriae*), *Streptococcus B group* (*Streptococcus Group B*), *Diplococcus new MONIAE* (*Diplococcus pneumoniae*), *Streptococcus MYUTANSU* (*Streptococcus mutans*), *Corynebacterium* (*Corynebacterium*), the acne types 1 and 3 (*Acne* and *Types 1 and 3*), *Neisseria GONORI* (*Neisseria gonorrhoea*), *Mycobacterium CHUBAKYUROSHISU* (*Mycobacterium tuberculosis*), *A hemophilus vagina squirrel* (*Haemophilus vaginalis*), *b group streptococcus EKORI* (*Group b Streptococcus coli*), *Micro plasma HOMINISU* (*Microplasma hominis*), *Hemophilus DEYUKUREII* (*Haemophilus ducreyi*), *GURANUROMA in gouy NARE* (*Granuloma inguinale*), *Phosphorus FOPATIA BENERUMU* (*Lymphopathia venerum*), *Treponeme PARIDAMU* (*Treponema pallidum*), *Brucella abortus* (*Brucella abortus*), *Brucella melitensis* (*Brucella melitensis*), *Brucella suis* (*Brucella suis*), *BURASERA KANISU* (*Brucella canis*), *Can PIORAKUTA FETASU* (*Campylobacter fetus*), *Campylobacter FETASU* (*Campylobacter fetus*), *Campylobacter FETASU INTESUTINARISU* (*Campylobacter fetus intestinalis*), *Leptospire POMONA* (*Leptospira pomona*), *Listeria mono-SHITOGENESU* (*Listeria monocytogenes*), *Brucella ovis* (*Brucella ovis*), *chlamydia PUSHITTACHI* (*Chlamydia psittaci*), *Actinobacillus EKURI* (*Actinobacillus equuli*), *Salmonella ABORUTASU OBISU* (*Salmonella abortus ovis*), *Salmonella ABORUTASU EKUI* (*Salmonella abortus equi*), *Corynebacterium equi* (*Corynebacterium equi*), *Corynebacterium pyogenes* (*Corynebacterium pyogenes*), *Actinobacillus semi varnish* (*Actinobacillus seminis*), *a mycoplasma BOBIGENI thallium* (*Mycoplasma bovis genitalium*), *Clostridium tetani* (*Clostridium tetani*), etc.

[0033] The following are mentioned as an example of the antigen of a suitable virus. An *EKINE Herpes virus* (*Equine herpes virus*), an *EKINE ARUTERITISU virus* (*Equine arteritis virus*), an *IBR-IBP virus*, a *BVD-MD virus*, a *Herpes virus* (*Herpes virus*) (*FUMONISU* (*humonis*) types 1 and 2).

[0034] Typical polypeptides are the protein with which passive immunization affects useful mammalian. A biological control factor, hormone, an enzyme, snake venom, a bee toxin, a toxin, other insects, the poison of reptiles, etc. are mentioned to them.

[0035] In order to generate the resistance over the antibody protein of *Tori* or the *Bovidae* animal in mammalian, it gives until mammalian comes to have sufficient resistance [ as opposed to an antibody for the matter which has the antibody titer of sufficient amount of resistance induction to the antigen obtained from the edible product of the domestic fowls immunized to the antibody, or a domestication *Bovidae* animal ]. Usually, this is attained by giving the food which contains at least the egg matter or milk which must be consumed based on the period of about two weeks - several months. Tolerant time amount may be an about [ abbreviation 10-14 day ] short time to comparatively young animal or *Homo sapiens*. In the animal and *Homo sapiens* who aged comparatively, the minimum time amount for acquiring resistance may become in several months. In a desirable embodiment, the antibody titer in the matter is raised by preliminary immunization of domestic fowls exceeding the usual level.

[0036] The resistance over the outpatient department antibody of the immune system of mammalian is

shown by when there is no serum sickness of the anaphylactic shock induced in the object which consumes such an egg or milk, when the antibody which domestic fowls or the Bovidae animal refined is repeated and the inside of a vein or intramuscular is injected. The safe display of resistance having arisen is increasing the dose of the antibody of Tori or the Bovidae animal gradually. If resistance is missing, an immunoreaction will follow on the part of injection within a host. The therapy should be stopped when this happens. When administration is performed in taking orally, a gastroenteric pain will be caused if there is no resistance.

[0037] Tori's matter given to mammalian may have the potency raised to a usual egg or a usual given antigen. the yolk with which a whole egg or its part, for example, the antibodies of Tori of \*\*\*\*\*, tends to concentrate the matter -- you may come out. furthermore, the antibody of Tori who exists in the matter comes out under a condition on which the antibody of Tori in it does not more specifically denaturalize under a condition which does not lose the immunological effectiveness, and the matter should be given. That is, when an egg is given to the object of mammalian, it should not be under the condition on which protein denaturalized.

[0038] Containing [ in the egg of Tori of \*\*\*\*\*/ the antibody to the host who has the antigens which affects domestic fowls, and which are generated automatically ] \*\* is known. In this invention, such an egg can be given to mammalian and resistance can be induced. On the other hand, the antibody titer in the egg given to mammalian may be higher than the potency of the antibody which usually exists in the egg of domestic fowls. In such a case, although an antibody is specific if there is at mammalian in \*\*\*\*\*, it has the antigen which causes the condition which is not specific, and the property to react immunologically in Tori's kind. The antibody which exists in the yolk of non-immunizing domestic fowls automatically does not have singularity to the antigen which causes symptoms in a mammalian kind. However, they are utility for inducing immunologic tolerance.

[0039] The matter of the Bovidae animal given to mammalian may have the potency raised to usual milk or a usual given antigen. Milk should be given under the conditions on which the antibody of the Bovidae animal in it has not specifically denaturalized according to the conditions on which the antibody of the Bovidae animal which exists in the matter has not lost the immunological effectiveness. Thus, when milk is given to the object of mammalian, milk should not be under the condition on which protein denaturalized.

[0040] "The raised potency" used for the specification and claim of this invention means that Tori's antibody titer to an antigen includes the antibody titer of the Tori when higher at least 100% than the background level of usual Tori's antibody to a homologous antigen.

[0041] As domestic fowls which can serve as a source of an egg, a fowl (chickens), a turkey, a duck, a goose, etc. are contained and a fowl is the most desirable.

[0042] As an animal of Bovidae which are the desirable source of an antibody, although a cow group is mentioned, and cattle, a sheep, and a goat are mentioned most preferably, cattle (cows) are the most desirable.

[0043] Once resistance is acquired in mammalian, the preparation which prescribes for the patient the antibody of Tori who has immunoreactivity [ as opposed to a given antigen in the mammalian ], or the Bovidae animal will be completed. Although administration of Tori's antibody may be any of various paths, intraperitoneal or an intramuscular injection, and its \*\* are preferably good in internal use or parenteral injection, for example, a vein. Internal use of an antibody can also be effectively used, in order to treat the illness of opening and a gastrointestinal tract way. The desirable immunization approach by the antibody of the Bovidae animal is based on the intramuscular or the intravenous injection of sufficient time amount to give an effective therapy to a certain symptoms. An antibody is given directly, or it is combined with a permissible liquid or individual support pharmacologically [ usual ], and it is prescribed for the patient.

[0044] Heteroantibody is most ordinarily prescribed for the patient by parenteral injection as a liquid compound.

[0045] The immunologic tolerance beforehand generated in the object as a result of egg consumption makes safely and effective passive immunization which uses the antibody of Tori or the Bovidae animal.



As for those antibodies, it is desirable that well-known means, such as precipitate, an extract, a chromatography, and judgment, refine. Tori of the arbitration in which "it refined" does not have other protein or nature components (probably \*\*\*\*\*) of nonprotein of Tori or the Bovidae animal origin substantially, or the antibody of the Bovidae animal is included. As such a component, although an antibody, a cell, a cell fragment, a film fragment, lipids, a nucleic acid, an organelle, etc. are mentioned, it is not limited to protein, such as it, for example.

[0046] The blood serum of domestic fowls to it can obtain preferably Tori's antibody with which mammalian is medicated after resistance generating from the egg of domestic fowls. An antibody is directly prescribed for the patient as it is, or is pharmacologically combined with the support of a permissible liquid or a solid-state. Most ordinarily, when prescribing a medicine for the patient by parenteral injection, a medicine is prescribed for the patient as a liquid compound. An antibody can be prepared in a micro granular gestalt in an organic matrix material, and, subsequently an object can also be directly injected with it.

[0047] Administration of an antibody is immunologically performed in an effective amount to the given symptoms of mammalian. For example, this contractor can check easily the amount of the antibody of Tori who medicates passively the insect or reptiles of a given condition, for example, a snake, a bee, or others to the mammalian risked by \*\* rare \*\*\*\*\*. This type of typical passive immunization is 0.25 mg/kg - 1.00 mg/kg per administration. The duration and reinforcement of a therapy differ from each other according to the special conditions for a therapy. As these conditions, not only the actual therapy of a given infectious disease, illness, or a toxic condition but prophylactic treatment like dental caries control is included. the typical dose to the preventive treatment of infection -- about 0.25mg/kg- it is the range of 0.5 mg/kg - 0.75 mg/kg\*\* preferably 1.00 mg/kg.

[0048] The domestic fowls which obtain the egg matter paid to an object may be the solid-states of the same domestic fowls as obtaining the antibody (preferably purification antibody) with which the object of mammalian (current is resistance) is medicated, and hope that there is nothing.

[0049] The following actuation is an example of the actuation used in order to bring an immune state to domestic fowls or the Bovidae animal.

- 1) Antigen selection.
- 2) Sensitization by the first immunization of domestic fowls or the Bovidae animal.
- 3) The trial of the blood serum of the blood serum of the domestic fowls for checking sensitization induction, an egg, or its Bovidae animal.
- 4) Administration of the booster of the suitable dose for inducing and maintaining an antibody production condition.
- 5) The trial of the antibody level in the yolk or milk.
- 6) The collection of the egg of the domestic fowls in the case of an immunization condition, or the milk of the Bovidae animal.

[0050] Each [ these ] process is concretely explained to the following. The combination of the antigen of arbitration or an antigen can be used in a process 1. Those antigens may be matter of others of arbitration with which the immune system of bacterial, viral, cellularity, a bird, or the Bovidae animal answers. In an animal, I hear that an antigen must have the capacity which induces the condition of immunity susceptibility, and the important point in a process 1 has it. An antigen can be prescribed for the patient by the approach of the arbitration which causes susceptibility. Preferably, a polyvalent antigen is used.

[0051] In a process 2, the desirable approach of immunization is an intramuscular injection. However, as long as the use of the approach of others, such as an intravenous injection, intraperitoneal injection, internal use, and a rectum suppository, is also enough to induce susceptibility, it uses and gets. In fact, the desirable approach of immunization is the approach of introducing the antigenic matter in the micro particle of the matrix matter of living body degradation nature and living body compatibility, and medicating domestic fowls or the Bovidae animal by the intramuscular injection. a dose -- usually --  $1 \times 10^6$  - the number of  $1 \times 10^{20}$  cells -- desirable -- the number of  $10^8$  -  $10^{10}$  cells -- most -- desirable -- the number of  $2 \times 10^8$  cells -- it comes out.

[0052] A process 3 is for determining whether domestic fowls or the Bovidae animal became susceptibility to the antigen. [ "the approach (Methods in Immunology and Immunochemistry) in immunology and immunochemistry" and William by which many approaches for the trial of susceptibility are learned by this contractor of the field of immunology, C.A., WM Academic Press, and London Vol.1 - 5 (1977) reference -- ]. The trial for evaluating the capacity of the immunocyte which answers to an antigen as these examples from a skin sensitivity test, the serum test to existence of the antibody to a stimulative antigen, and a host etc. is mentioned. The classes of trial used differ according to the property of the antigen used in many cases. A desirable approach is an approach of using as an antigen the polyvalent vaccine which consists of many matter kinds, and examining existence of the condensation antibody in the domestic fowls before and behind confrontation by the vaccine or the blood serum of the Bovidae animal. Susceptibility is shown and the appearance of the egg after immunization by the vaccine or a milk antibody can be progressed to a process 4 at this time. The antigens of the last dose required to induce susceptibility differ according to the antigen used.

[0053] A process 4 includes induction and maintenance of an antibody production condition. If domestic fowls or the Bovidae animal shows that sensitization was carried out once, this condition will be induced by repetition administration of the booster of a suitable dose at intervals of fixed time amount. Spacing of administration differs according to the property of an antigen. To the antigen of varieties, booster spacing of two weeks is the optimal. A booster dose must not induce the condition of immunologic tolerance. This is because it makes it move to the condition of the immunologic tolerance which is in the condition to finish to produce an antibody for domestic fowls or the Bovidae animal from an antibody production condition.

[0054] Moreover, it is also possible to use an intramuscular injection for the combination of different immunization operating instructions, i.e., primary immunization, for example, and to use an intravenous injection for booster injection. It is possible to use the combination of the immunization approach which induces 1 sensitization and 2 antibody-production condition that many changed with these contractors.

[0055] While an animal is in an antibody production condition, examining the sample of the edible product from an immunization animal is included in a process 5, in order to determine the antibody level in an edible product. Well-known immunoassay and an enzyme related technique can determine an antibody level.

[0056] A process 6 is the collection of the egg from the immunized animal, or milk. An egg can be used as a source of the purification antibody in the administration phase of the salary phase of this invention, or this invention.

[0057] When the antibody prescribed for the patient in an administration phase is obtained from the blood serum of a bird or the Bovidae animal, well-known isolation and the purification approach can be used.

[0058] The object of mammalian medicates sterilization of the antibody by filtration with an antibody by said approach over sufficient time amount to give an effective therapy to given symptoms succeedingly. The injection section should not swell to an injection antibody, or should not give the proof of other immunoreactions.

[0059] the desirable operative condition of this invention -- it sets like and a salary and (or) an administration process are performed using the matter put together. For example, a salary As opposed to a given antigen (what was obtained from the egg of the domestic fowls immunized to this antigen) With the matter which has the antibody titer raised to the antigen obtained from the milk of the Bovidae animal immunized to the given antigen in the constituent of the matter which has the raised antibody titer, or the matter It can carry out by using (about preparation of immunity milk which has the raised antibody titer, it is U.S. Pat. No. 3,128,230 number and U.S. JP,3,376,198,B each referring to the specification, for example). Thus, the constituent containing the above matter is also contained in this invention.

[0060] Mammalian can be medicated with the combination of a purification antibody in another desirable embodiment. Combination here is the antibody obtained from the domestic fowls by which one component was immunized to the antigen of administration, and is the antibody obtained from the



Bovidae animal by which other components were immunized to the given antigen.

[0061] Immunologically, it is obtained from the egg of domestic fowls with which the first antibody was immunized to the given antigen coming [ the combination of the antibodies of an effective dose ], and if it can do, it will fully be refined, the most desirable one is obtained from the milk of a domestication Bovidae animal with which the second antibody was immunized to the antigen, and if it can do, it will fully be refined.

[0062] The constituent explained above can be used with the gestalt of the food by which could also use for the therapy or preliminary mixing was carried out. In one embodiment, the dehydrated immunity milk and the dehydrated immunity egg matter are mixed, and in a feed phase, when the antibody is refined, it can be used in an administration phase.

[0063] In the above, an example explains this invention to a detail further below after general explanation of this invention. For the purpose of instantiation, these show, only, and especially, as long as there is no notice, they do not restrict this invention at all.

[0064] The approach used for making example 1 fowl immunize and producing an antibody in an egg is the same as the approach used in order to make mammalian immunize, and is well learned to this contractor. General operating instructions are medicating thorax muscles with a vaccine by injection. A desirable approach is an approach of prescribing the 1-5mg antigen in one cc salt water for the patient. This injection was repeated once for addressing four weeks every week. The maximum antibody titer happens after the 4th injection. Antibody titer is maintainable by giving the booster injection of an antigen at intervals of one - two weeks.

[0065] It prepared from the bacteria kind which mentioned the vaccine to Table I by the approach of an example.

表 I

		ATCC番号
1.	Strep. mutans	2 7 3 5 1
2.	" "	2 7 3 5 2
3.	" "	2 7 6 0 7
4.	" "	2 7 9 4 7
5.	" "	3 1 3 4 1
6.	" "	3 1 3 7 7

1. ATCC (American Type Culture Collection) The bacteria culture was returned with a 15ml double background, and it incubated at 37 degrees C overnight.

2. Once good growth was obtained, 1l. broth was mostly inoculated using the moiety of bacterial suspension, and this was incubated at 37 degrees C. The remaining suspension was moved to the sterile glycerol tube, and was stored in -20 degrees C till six months.

3. After growth good in liter culture medium was seen, at-long-intervals alignment separation of the suspension was carried out by 14,000x for 20 minutes, the double ground was removed, and the bacterial cell was extracted. This pellet was re-suspended in sterile salt water, it applied to centrifugal separation 3 times, and the double ground was washed from the cell. The pellet was re-suspended in the little water distilled twice after the 3rd spin of salt water.

4. The suspension of double \*\*\*\*\* bacteria was placed into the glass flask under 80-degree C warm water bath overnight, and was heat-sterilized. The little heat-sterilized bacteria were inoculated into broth culture medium, and growth capacity was determined. Bacteria must be killed to use it for a vaccine.

5. The heat-sterilized bacteria were freeze-dried and it stored at -20 degrees C into the sterile pint bottle.

6. The strain of the bacteria mixed although ten grown-up female fowls are immunized was used. The immunization approach was as follows. 350mg desiccation bacteria were mixed with 1l. sterile salt water, and it was made the concentration of  $2.2 \times 10^8$  bacterial cell / milliliter salt water (reading of 1.0 optical density in 660nm). The breast of a fowl was injected with 1ml of this mixed liquor every two

weeks.

[0066] The egg collected from the immunized fowl was processed according to the following process, and the antibody was obtained from the yolk.

1. The yolk was separated from the white, and the corpus-luteum film was cleared and removed. The 200ml yolk is measured. It diluted with 800ml Tris buffer salt water (TBS). TBS:Tris hydroxymethyl-aminomethane buffer salt water: 0.14MNaCl, 0.01MTrisHCl, pH7.4, 0.1%NaN<sub>3</sub>.
2. This solution was slowly stirred for 20 minutes in the room temperature (all actuation was performed at the room temperature).
3. In 14,000x, at-long-intervals alignment separation of the suspension of this yolk was carried out at 20 degrees C for 30 minutes. Precipitate was discarded.
4. 100ml of 10% dextran sulfate (w/v) (Sigma) in TBS was added to supernatant liquor, and it stirred slowly for 5 minutes.
5. 1-mol CaCl<sub>2</sub> 250ml was added, the solution was incubated for 30 minutes, and precipitate of superfluous dextran sulfate was made to cause.
6. Centrifugal separation of the suspension was carried out and supernatant liquor was taken. Precipitate was washed in 2000ml TBS and the protein carried to it was extracted. Subsequently these two supernatant liquor was collected together.
7. These supernatant liquor was fully dialyzed to ion exchange water, the salt was removed, and it freeze-dried.

[0067] The egg antibody obtained from the egg before immunization and from after was made to react to a bacterial vaccine using the enzyme joint immunity examining method, and existence of the antibody in *S. mu* factor wardrobe bacteria and the fowl egg which reacts specifically was searched for.

[0068] A result is shown in Table II.

表 II

ニワトリ	免疫化前	免疫化後
番号	<i>S. mutans</i> 菌株番号	<i>S. mutans</i> 菌株番号
	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7
1	-----	++++++
2	-----	++++++
3	-----	++++++
4	-----	++++++
5	-----	++++++
6	-----	++++++
7	-----	++++++
8	-----	++++++
9	-----	++++++
10	-----	++++++

[0069] It is shown that the egg which the fowl by which the result from this experiment was immunized by mammalian to the factor which causes illness, i.e., *S. mu* factor wardrobe, contained the antibody which reacts to these factors specifically, and was obtained from the non-immunizing fowl lacks in the same antibody. *S.* The potency of the antibody to a *mu* factor wardrobe is larger than the background potency from a non-immunity egg at least 100%.

[0070] Example The rabbit was medicated with Tori's antibody obtained from the yolk of the egg of the female fowl by which immunity was carried out to the strain of the bacteria mentioned to the 2 table I by the intramuscular injection. The hind legs of five rabbits were injected with yolk IgG5mg of the female fowl dissolved in 1ml of physiological salines. The 2nd injection was repeated 14 days after. Blood samples were collected from the rabbit before treatment and after treatment. It is Outcherlony about the

blood serum from a rabbit sample. It was made to react with the yolk IgG of a female fowl using a gel diffusion method, and existence of the antibody of the rabbit to the female fowl yolk IgG was examined. Existence of the rabbit antibody to the female Dorri yolk IgG was what gives the immunological evidence of this treatment having caused the immunological sensitization of a rabbit immune system to Fowl IgG.

[0071] It is Table III about the result of this experiment. It is shown. Existence (+) of an antibody or un-existing (0) in the rabbit blood serum to the fowl IgG before a therapy (zero week) and after a therapy (1 2 or 3 weeks) is shown.

表 III

ウサギ 番号	0週目	第1週目	第2週目	第3週目
1	0	0	+	+
2	0	0	+	+
3	0	+	+	+
4	0	0	+	+
5	0	+	+	+

[0072] before treatment -- any of five rabbits -- although -- it did not have an antibody to Fowl IgG in those blood. Five rabbits had high antibody titer to Fowl IgG by the 2nd week in those blood after treatment. This experiment shows that processing of the rabbit by the fowl IgG obtained from the immunized fowl causes the immunization of a rabbit. When it continues at five rabbits which have an electropositive potency and the measures by the intravenous injection of a 5mg antibody are taken, an anaphylactic reaction is triggered and all of five rabbits have died.

[0073] In this way, this experiment will check the knowledge of this now of triggering an allergic response, if the mammals are medicated with the antibody obtained from Tori's kind by repeat injection.

[0074] The next phase of this experiment presents the foundation of this invention. The same rabbit experiment as the above was repeated. However, in this experiment, before injection of the antibody of the same dose obtained from the egg of the immunized fowl, it dissolved in 50 cc water and one egg obtained from the immunized fowl was continuously given to five rabbits for 30 days. This experimental result is shown in Table IV.

[0075] Existence (+) of an antibody or un-existing (0) in the rabbit blood serum to the egg IgG before processing (the 0th week) and after processing (1 the 2 or 3rd week) is shown.

表 IV

ウサギ番号	0週目	1週目	2週目	3週目
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0

[0076] any of five rabbits -- although -- in any before treatment and after treatment, it did not have an antibody in those blood to the yolk antibody of a fowl. Furthermore, also when the fowl antibody obtained from the fowl immunized in these rabbits was prescribed for the patient by the intravenous injection, these rabbits did not have any bad effect, either. The conclusion that oral consumption of the immunity female fowl egg by the rabbit makes a rabbit resistance to the immunity female fowl IgG by these experiments was drawn.

[0077] Example The purpose of 3 experiments is proving the therapy of the mammalian by the antibody

of Tori's kind being able to be useful to the actually useful purpose. For this certification, the rat was chosen as an example of the kind of mammalian, and it presupposed that it is a fowl as an example of the antibody production person Tori's kind, and chose. The usefulness which controls the SUTOREPUTO cox mu factor wardrobe (Streptococcus mutans) infectious disease of the rat of the antibody of the mammalian origin (cattle milk) which used the model of a rat is shown in U.S. Pat. No. 4,324,782 number specifications, such as Beck. The purpose of this experiment is proving having the same usefulness as the cattle antibody to which a fowl egg antibody's treats the same illness.

[0078] The sterile rat (ten animal / group) which consists of one serotype stock of a SUTOREPUTO cox mu factor wardrobe and three groups for this experiment was used. \*\*\*\*\* No. 305 standard in the 1st group -- giving -- the 2nd group -- the \*\*\*\* No. 305 + immunity fowl IgG -- giving -- the 3rd group -- a No. 305 meal -- the \*\* + non-immunity fowl IgG was given. In this experiment, the rat (20 days after the birth) by which it was weaned was moved to the experiment eliminator, toxic S. mu factor wardrobe was infected, and \*\*\*\* was given without any restriction. The animal was taken out from the experiment in the age (total time 25 days) on the 45th. The rat was taken out from the eliminator at the time of termination of an experiment, and weight was measured. The molar of a mandible was removed and demeat was carried out in sterile. They were put into the tube which contains phosphoric-acid buffer salt water (PBS) immediately, were ultrasonicated, and were diluted, and it plate-ized to the duplex in blood and on MICHISU SARIBARIUSU (Mitis Salivarius) (three different dilution ratios). The result of this experiment is shown in Table V.

[0079]

[Table 1]

表 V														
平均う食点数 <sup>a</sup>														
群	頻				み				近 位				平均体重	S. Mutans CFU
	E	Ds	Dm	Dx	E	Ds	Dm	Dx	E	Ds	Dm	Dx		
1 *	15.8 ± 0.8	13.2 ± 0.9	9.0 ± 0.8	5.8 ± 0.6	18.8 ± 1.1	14.4 ± 0.7	8.6 ± 0.5	4.2 ± 0.6	7.0 ± 0.4	4.8 ± 0.6	0.0	0.0	116 ± 4	1.1 × 10 <sup>7</sup>
2 *	12.8 ± 0.9	10.4 ± 0.7	5.0 ± 0.3	2.2 ± 0.7	15.5 ± 0.7	11.8 ± 0.5	4.0 ± 0.4	1.8 ± 0.2	7.4 ± 0.4	4.4 ± 1.3	0.0	0.0	117 ± 5	6.2 × 10 <sup>6</sup>
3 *	15.0 ± 1.0	11.4 ± 0.8	7.2 ± 0.5	4.2 ± 0.7	16.4 ± 0.7	12.4 ± 0.2	4.8 ± 0.4	2.0 ± 0.3	7.4 ± 0.6	5.2 ± 0.6	0.0	0.0	107 ± 5	8.6 × 10 <sup>6</sup>
4	7.8 ± 0.7	5.8 ± 0.8	3.1 ± 0.5	1.2 ± 0.5	13.4 ± 0.5	10.4 ± 0.4	2.8 ± 0.4	1.2 ± 0.6	4.6 ± 0.8	2.4 ± 0.6	0.0	0.0	106 ± 4	1.4 × 10 <sup>6</sup>

\* 食飼 305 号中における 1 % 試験乳全てのラントは S. ミュータンス MT 8148 (セロタイプ C) で感染。

<sup>a</sup> Keyes の方法により評価 (Keyes, P.J.: Dental Research, Vol. 37, 1077 頁 1958 年)。

E = エナメル, Ds = 僅かに象牙質, Dm = 中程度に象牙質, Dx = 広範囲に象牙質

[0080] S. \*\*\*\* containing the fowl IgG antibody to a mu factor wardrobe caused reduction also in any of dentistry dental caries mark and dental plaque mark (plaque scores) (CFU). the Tori antibody (fowl IgG) obtained from the normal female fowl egg had the more small effectiveness exerted on dental caries and (or) dental plaque mark. This experiment shows the application over the dentistry dental caries of the egg obtained from the fowl immunized to the SUTOREPUTO cox mu factor wardrobe to the dental caries of the dentistry in a rat model, and reduction of a dental plaque, and reduction of a dental plaque.

[0081] Example The purification IgG obtained from the milk and the blood serum of 4 (reference) cattle

by the usual biochemical process was sterilized by the Millipore filtration. Three persons who have the hysteresis which drinks cow's milk were injected with the sterilization IgG antibody with the dose of the range of 5-100mg IgG for three - four months at intramuscular. Neither like [ after injection ] the injection section showed the indication of the proof of the immunoreaction of expansion and others. Furthermore, the blood serum sample extracted from the treated individual did not give the proof of blood serum illness.

[0082] Example In order to make the 5 (reference) mammals generate the condition of antibody resistance, cow's milk + food and water were given to four rabbits for 90 days. Only food and water were given to the four remaining rabbits. 300ml water was given to each rabbit which gave cow's milk every day. The purification cow's milk IgG of 5mg dose was given to all rabbits by the intramuscular injection during after [ initiation ] 90 days of an experiment. The blood sample was extracted after [ 1 and 2 ] injection of IgG of Bovidae, and three weeks from the lug vein of each rabbit. It is Ouchterlony about the immunoreaction of the rabbit to the IgG antibody of the Bovidae animal. When examined using the gel impregnation technique, the reaction of the antibody in the blood serum of the rabbit to the IgG antigen of Bovidae used in order to immunize a rabbit was shown. The electropositive reaction which shows the antibody to IgG of Bovidae to the blood serum obtained from all the rabbits of four animals that did not receive cow's milk was seen. On the other hand, the blood serum obtained from four rabbits which gave cow's milk was negative.

[0083] Before immunizing by IgG of the Bovidae animal, cow's milk was given to the rabbit of the 1st group of immunoassay (Ouchterlony gel impregnation) to the antibody to Cow IgG for 90 days. Cow's milk was not given to the rabbit of the 2nd group before immunization by IgG of the Bovidae animal.

表 VI

群番号 ウサギ 血清中に存在するウシ科動物の  
の IgG に対する抗体

I	A	なし
	B	なし
	C	なし
	D	試験結果不確定 (ボーダーライン)
II	A	あり
	B	あり
	C	あり
	D	あり

[0084] Example Another embodiment of 6 this invention is clarified in this example. The effectiveness of Tori's antibody in mammalian is improvable with coincidence administration of the antibody of the mammalian origin. That is, if the antibody of birds is used for example, combining the milk antibody of cattle, it is more effective than Tori's antibody independent use by the therapy of the infectious disease in mammalian. The usual range of the antibody concentration in 1l. immunity milk is IgG (0.05-1g). Addition of 1l. increases a total antibody consideration value to 1-2g in an egg.

[0085] The milk antibody of cattle was repeated for the experiment explained in Example 3 under the case only in the case of an equivalent fowl egg antibody, and combination and an egg antibody, and the dose (diet [ No. 305 ] namely, +1%) of equivalence. The result is shown in the 4th group of the aforementioned table V. The combination of a fowl and a cattle antibody brought about bigger effect than cattle or egg antibody independent any.

[0086] As mentioned above, although this invention was fully explained, probably, it will be clear to this contractor that many modification and corrections do, without separating from the pneuma or the range of this invention indicated here.

[0087] Such modification and correction can define this invention as follows, and make the one or more reflect typically.

(1) The different-species passive immunization approach of mammalian for the condition which consists of medicating mammalian (the mammalian of *Perilla frutescens* (L.) Britton var. *crispa* (Thunb.) Decne. being merely tolerant to the antibody by having the hysteresis of consumption of the antibody containing the matter obtained from the egg of domestic fowls) with the antibody of the immunological effective dose obtained from the domestic fowls immunized to the antigen of having been caused by the antigen (A).

(2) The approach the antibody prescribed for the patient is IgG, IgA, or an IgM antibody (A).

(3) The approach the antibody prescribed for the patient is a purification IgG antibody obtained from the egg of domestic fowls (A).

(4) How (A) to have the hysteresis of consumption of every day of the edible product obtained from the domestic fowls in which the mammalian of a receipt object will result from ten - the 14th to several months.

(5) The approach administration is taking orally or according to parenteral injection (A).

(6) The approach an antigen is *S. mu* factor wardrobe (*S. mutans*) (A).

(7) The approach by which the antibody prescribed for the patient is fully refined, and especially the antibody is obtained from the egg of domestic fowls (A).

(8) The passive immunization approach of mammalian for the condition which consists of the following a and a process of b of having been caused by the antigen (B).

a) The process paid to mammalian until mammalian generates sufficient resistance [ as opposed to the antibody for the matter which has the antibody titer which was obtained from the egg of the domestic fowls immunized to this antigen, and which was raised to the antigen ], and the process which medicates mammalian with the immunological effective dose of the antibody obtained from the domestic fowls immunized to b this antigen.

(9) How to pay a whole egg to mammalian at Process b (B).

(10) How to pay the yolk of an egg to mammalian at Process b (B).

[0088] (11) At Process b, administration is an approach according to injection (B).

(12) The approach (A) or the approach (B) the condition that the antigen was caused is a "gear-tooth caries."

(13) The approach (A) or the approach (B) the condition that the antigen was caused is a "dental plaque."

(14) How (B) to have the antibody titer to which the egg was raised to the antigens of a large number containing this antigen at Process a.

(15) How to be the same individual as domestic fowls having been used at Process a by Process b (B).

(16) How to be the individual for which domestic fowls differ from having been used at Process a at Process b (B).

(17) the mammalian chosen from the group which mammalian becomes from a nonhuman mammal especially a rabbit, the Bovidae animal, a horse, a goat, the sheep, and an ape, the approach (A) of coming out and existing, or an approach (B).

(18) The approach mammalian is *Homo sapiens* (B).

(19) The approach (A) or the approach (B) an antigen is the product of a bacteria kind and a bacteria kind, or the combination of a bacteria kind.

(20) The approach (A) or the approach (B) an antigen is the product of a virus kind and a virus kind, or the combination of a virus kind.

[0089] (21) an antigen -- the biological control matter especially hormone, an enzyme or an immunity controlling factor, the approach (A) of coming out and existing, or an approach (B).

(22) an antigen -- the toxin (toxin) of a polypeptide, especially snake venom or the toxin (toxin) of bee toxin liquid, the approach (A) of coming out and existing, or an approach (B).

(23) The approach (A) or the approach (B) that passive immunization is performed preclusively.

(24) The approach (A) or the approach (B) that passive immunization is performed to that (palliative)



which eases condition of disease.

(25) Pay mammalian with the matter which has the antibody titer raised in this matter to the antigen obtained from the milk of the Bovidae animal immunized to this antigen at Process a (or). at Process b mammalian is medicated with this matter with the antibody refined from the milk of the cow-sized animal immunized to this antigen -- and the combination of this antibody -- an immunological effective dose -- administration -- especially -- injection -- an approach (B).

(26) The approach domestic fowls are fowls at Process a and Process b (B).

(27) The approach by which the antibody is refined from the egg of domestic fowls at Process b (B).

(28) A constituent effective in the formation of passive heteroimmunity of the mammalian to the condition which consists of the following a and b of having been caused by the antigen (C).

a) Matter which has the antibody titer raised to the antigen obtained from the egg of the domestic fowls immunized to this antigen, and matter which has the antibody titer raised to the antigen obtained from the milk of the Bovidae animal immunized to b this antigen.

(29) The constituent with which domestic fowls are fowls, the Bovidae animals are cattle, and especially a constituent (C) consists of an egg of dehydration, and matter of the milk origin (C).

(30) A constituent effective in heteroimmunity[ passive ]-izing of the mammalian to the condition which consists of association of Following a and the effective dose of b of having been caused by the antigen (D).

a) The refined antibody which was obtained from the egg of the domestic fowls immunized to the antigen, and the refined antibody which was obtained from the Bovidae animal immunized to b antigen.

[0090] (31) The constituent whose domestic fowls are fowls and whose Bovidae animals are cattle (D).

(32) The constituent with which the antibody of domestic fowls is refined from the egg of the domestic fowls, and the antibody of the Bovidae animal is refined from the milk of the Bovidae animal (D).

(33) The passive immunization approach of Homo sapiens and a mammalian kind which becomes the Homo sapiens or the mammalian kind which is the receipt object which has the hysteresis of consumption of the antibody globulin of the natural amount of giant molecules of a different kind which was obtained from the blood serum or edible product of the Bovidae animal immunized to the antigenic matter, and was refined of the edible product from this domestication Bovidae animal from injecting parenterally (E).

(34) The approach an antibody globulin is IgG, IgA, or an IgM antibody (E).

(35) The approach the antibody with which it is injected is an IgG antibody which was obtained from the blood serum or edible product of the Bovidae animal, and was refined (E).

(36) How (E) to have the hysteresis which consumes the edible product from the domestication Bovidae animal to which the Homo sapiens or the mammalian kind of a receipt object reaches the range from ten - the 14th to several months.

(37) The passive immunization approach of the Homo sapiens by heteroantibodies who becomes the Homo sapiens or the mammalian kind of a receipt object which has the hysteresis of consuming the milk of the Bovidae animal for the gamma globulin IgG antibody of the Bovidae animal of the natural amount of giant molecules of a different kind obtained from the blood serum or edible product of the Bovidae animal immunized to the antigenic matter as a source of food from injecting parenterally, or a mammalian kind (F).

(38) The approach by which gamma globulin IgG of the Bovidae animal is obtained from cattle (F).

[0091] (39) The approach by which the antigenic matter is chosen from the following group (F).

Pseudomonas AERUGINOSA (Pseudomonas aeruginosa), Pseudomonas malto FIIL (Pseudomonas maltophilia), Streptococcus-equi SHIMIRI (Streptococcus equisimili), A Streptococcus dysgalactiae (Streptococcus dysgalactiae), A Streptococcus uberis (Streptococcus uberis), Streptococcus BOBISU (Streptococcus bovis), Pass TSUURERA mull TOSHIDA (Pasteurella multocida), Pass TSUURERA HEMORICHKA (Pasteurella haemolytica), Moraxella BOBISU (Moraxella bovis), Actinobacillus rig NIERESHI (Actinobacillus lignieresii), Corynebacterium RENARE (Corynebacterium renale), Fusobacterium NEKUROHORUMU (Fusobacterium necrophorum), Bacillus cereus (Bacillus cereus), Salmonella Dublin (Salmonella dublin), Salmonella Heidelberg (Salmonella heidelberg), Salmonella

Para Tiffe (*Salmonella paratyphi*), Yersinia en TEROKORITIKA (*Yersinia enterocolitica*), *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus*), *Staphylococcus epidermidis* (*Staphylococcus epidermidis*), *Streptococcus PIROGENESU* (*Streptococcus pyogenes*), *Aerobacter AEROGENESU* (*Aerobacteraerogenes*), ESHIERIKIA Cawley (*Escherichia coli*), *Salmonella enteritidis* (*Salmonella enteritidis*), The *Klebsiella pneumoniae* (*Klebsiella pneumoniae*), *Salmonella typhimurium* (*Salmonella typhimurium*), *Hemophilus in full ENZAE* (*Haemophilus influenzae*), A *streptococcus kinky thread dance* (*Streptococcus viridans*), *Proteus vulgaris* (*Proteus vulgaris*), shigella decene TERIAE (*Shigella dysenteriae*), *Streptococcus B group* (*Streptococcus Group B*), *Diplococcus new MONIAE* (*Diplococcus pneumoniae*), *Streptococcus MYUTANSU* (*Streptococcus mutans*), *Corynebacterium* (*Corynebacterium*), the acne types 1 and 3 (*Acne* and *Types 1 and 3*), *Neisseria GONORI* (*Neisseria gonorrhoeae*), *Mycobacterium CHUBAKYUROSHISU* (*Mycobacterium tuberculosis*), A *hemophilus vagina squirrel* (*Haemophilus vaginalis*), b group *streptococcus EKORI* (*Group b Streptococcus coli*), *Micro plasma HOMINISU* (*Microplasma hominis*), *Hemophilus DEYUKUREII* (*Haemophilus ducreyi*), GURANUROMA in gouy NARE (*Granuloma inguinale*), *Phosphorus FOPATIA BENERUMU* (*Lymphopathia venerum*), *Treponeme PARIDAMU* (*Treponema pallidum*), *Brucella abortus* (*Brucella abortus*), *Brucella melitensis* (*Brucella melitensis*),

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**

(11)Publication number : 08-231425

(43)Date of publication of application : 10.09.1996

(51)Int.Cl. A61K 39/395  
// G01N 33/531

(21)Application number : 07-341970 (71)Applicant : STOLLE RES &amp; DEV CORP

(22)Date of filing : 27.12.1995 (72)Inventor : STOLLE RALPH J  
BECK LEE R

(30)Priority

Priority number : 84 577804 Priority date : 07.02.1984 Priority country : US  
84 622130 19.06.1984

US

**(54) PASSIVE IMMUNIZATION OF MAMMAL USING AVIAN ANTIBODY**

(57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a vaccine containing an antibody originated from an immunized domestic fowl and enabling safe heterologous passive immunization of mammals without causing anaphylactic reaction, etc., by the administration to a mammal having immunity tolerance acquired by the intake of the above domestic fowl egg.

**SOLUTION:** This vaccine suitable for parenteral administration is composed of (A) an antibody (preferably IgG antibody, etc.) of a domestic fowl (preferably chicken) immunized with an antigen (e.g. bacterial antigen and bee toxin) inducing a certain state to the mammal and (B) a carrier. It is originated from egg of a domestic fowl immunized with the above antigen and constructed to be administered to a mammal having tolerance acquired by the repeated feeding of the mammal with an immunotherapeutic food having an antibody titer sufficiently increased to enable the induction of the tolerance against the above antibody. The vaccine is preferably produced from the egg of a domestic fowl.

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination] 27.12.1995

[Date of sending the examiner's decision  
of rejection][Kind of final disposal of application  
other than the examiner's decision of  
rejection or application converted]

(10) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-231425

(43) 公開日 平成8年(1996)9月10日

(51) Int. Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 61 K 39/395	ABA		A 61 K 39/395	ABAA
// G 01 N 33/531			G 01 N 33/531	A

審査請求 有 発明の数 1 OL (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願平7-341870	(71) 出願人	596004989
(62) 分割の表示	特願昭60-22742の分割		ストール、リサーチ、エンド、ディベロプ メント、コーポレーション
(22) 出願日	昭和60年(1985)2月7日		STOLLE RESEARCH & D EVELOPMENT CORP.
(31) 優先権主張番号	577804		アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、 コーネル、ロード、6954
(32) 優先日	1984年2月7日	(72) 発明者	ラルフ、ジェー、ストール
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国オハイオ州、オレゴニア、 ノース、ウエイズビル、ロード、2099
(31) 優先権主張番号	622130	(72) 発明者	リー、アール、ベック
(32) 優先日	1984年6月19日		アメリカ合衆国アラバマ州、バーミンガ ム、ダンモア、ブレイス、2550
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	弁理士 佐藤 一雄 (外2名)

(54) 【発明の名称】 トリの抗体を用いた哺乳動物の受動免疫化

(57) 【要約】

【課題】 トリの抗体を用いた哺乳動物の受動免疫化。

【解決手段】 抗原に対して免疫化された鳥類の卵から得られた、哺乳動物を免疫化する量の抗体を哺乳動物（その哺乳動物は鳥類の卵から得られた抗体含有物質の消費の履歴を有することの効能により抗体に対して耐性がある）に投与する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】ワクチンが、好ましい非経口的投与に適合して、かつ、家禽からの抗体（ただし、該抗体は哺乳動物にある種の状態(a condition)を引き起こしうる少なくとも一つの抗原に対応するものであり、その抗原に対して家禽が免疫化されている）、およびそれらのための適切な担体を含んでなり、しかも、ワクチンが、家禽の卵に由来する高められた力価の抗体を含んでなる食物であって、その高められた力価が、哺乳動物による該食物の経口摂取で抗体に対する耐性を誘発するのに充分なものである、免疫治療に有用な食物の経口摂取後の充分な水準の耐性が高めた哺乳動物に有用なものである、哺乳動物にある種の状態を引き起こしうる少なくとも一つの抗原用の受動ワクチン。

【請求項2】非経口的投与に適合する、請求項1に記載のワクチン。

【請求項3】抗体が家禽からの血清あるいは食用生成物からのものである、請求項1または請求項2に記載のワクチン。

【請求項4】食用生成物が卵である、請求項3に記載のワクチン。

【請求項5】抗体が、下記の抗原類の一つまたはそれ以上に対応する、請求項1～4のいずれかに記載のワクチン、シュドモナス・アエルギノサ(Pseudomonas aeruginosa)、シュドモナス・マルトフィア(Pseudomonas maltophilia)、ストレプトコッカス・エキシミリ(Streptococcus equisimili)、ストレプトコッカス・ディスガラクティエ(Streptococcus dysgalactiae)、ストレプトコッカス・ウベリス(Streptococcus uberis)、ストレプトコッカス・ボビス(Streptococcus bovis)、パスツウレラ・ムルトシダ(Pasteurella multocida)、パスツウレラ・ヘモリチカ(Pasteurella haemolytica)、モラクセラ・ボビス(Moraxella bovis)、アクチノバチルス・リグニエレンシ(Actinobacillus lignieresii)、コリネバクテリウム・レナレ(Corynebacterium renale)、フソバクテリウム・ネクロホルム(Fusobacterium necrophorum)、バチルス・セレウス(Bacillus cereus)、サルモネラ・ダブリン(Salmonella dublin)、サルモネラ・ハイデルベルク(Salmonella heidelberg)、サルモネラ・パラティフィ(Salmonella paratyphi)、エルシニア・エンテロコリチカ(Yersinia enterocolitica)、スタフィロコッカス・アウレウス(Staphylococcus aureus)、スタフィロコッカス・エピデルミジス(Staphylococcus epidermidis)、ストレプトコッカス・ピログネス(Streptococcus pyogenes)、アエロバクター・アエログネス(Aerobacter aerogenes)、エシエリキア・コーリ(Escherichia coli)、サルモネラ・エンテリティディス(Salmonella enteritidis)、クレブシェラ・ニューモニエ(Klebsiella pneumoniae)、サルモネラ・ティフィ

ムリウム(Salmonella typhimurium)、ヘモフィルス・インフルエンザエ(Haemophilus influenzae)、ストレプトコッカス・ヒリダンス(Streptococcus viridans)、プロテウス・ブルガリス(Proteus vulgaris)、シゲラ・ディセンテリアエ(Shigella dysenteriae)、ストレプトコッカス B群(Streptococcus Group B)、ディプロコッカス・ニューモニエ(Diplococcus pneumoniae)、ストレプトコッカス・ミュータンス(Streptococcus mutans)、コリネバクテリウム(Corynebacterium)、アクネタイプ1および3(Acne, Types 1 and 3)、ネisseria・ゴノリ(Neisseria gonorrhoeae)、ミコバクテリウム・チューバキュロシス(Mycobacterium tuberculosis)、ヘモフィルス・バグナリス(Haemophilus vaginalis)、b群ストレプトコッカス・エコーリ(Group b Streptococcus ecoli)、ミクロプラズマ・ホミニス(Microplasma hominis)、ヘモフィルス・デュクレイ(Haemophilus ducreyi)、グラヌローマ・イングイナレ(Granuloma inguinale)、リンフォパチア・ベネルム(Lymphopathia venereum)、トレポネマ・パリダム(Treponema pallidum)、ブルセラ・アボルツ(Brucella abortus)、ブルセラ・メリテンシス(Brucella melitensis)、ブルセラ・スイス(Brucella suis)、ブルセラ・カニス(Brucella canis)、カンピロバクター・フェタス(Campylobacter fetus)、カンピロバクター・フェタス(Campylobacter fetus)、カンピロバクター・フェタス・インテスティナリス(Campylobacter fetus intestinalis)、レプトスピラ・ボモナ(Leptospira pomona)、リステリア・モノシトゲネス(Listeria monocytogenes)、ブルセラ・オビス(Brucella ovis)、クラミジア・プシタチ(Chlamydia psittaci)、アクチノバチルス・エクーリ(Actinobacillus equuli)、サルモネラ・アボルタス・オビス(Salmonella abortus ovis)、サルモネラ・アボルタス・エクーイ(Salmonella abortus equi)、コリネバクテリウム・エクーイ(Corynebacterium equi)、コリネバクテリウム・ピオゲネス(Corynebacterium pyogenes)、アクチノバチルス・セミニス(Actinobacillus seminis)、ミコプラズマ・ボビゲニタリウム(Mycoplasma bovis genitalium)、クロストリジウム・テタニ(Clostridium tetani)。

【請求項6】上記抗体が、IgG、IgMあるいはIgAである、請求項1～5のいずれかに記載のワクチン。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】【発明の背景】

＜発明の分野＞本発明は、免疫化された家禽種から得られた異種抗体による哺乳動物の受動免疫化に関する。

【0002】＜背景技術の説明＞IgA、IgMおよびIgGなどの各種抗体タイプよりなる血清グロブリン画分を使用して対応する抗原に対抗し、それによって抗原の有害な影響を中和することができることが、免疫学の

分野の当業者によく知られている。各種抗原としては、発癌性、細菌性およびウイルス性の種、植物および動物起源の生体制御因子、毒素（トキシン）および毒物などが含まれる。

【0003】通常、動物の免疫系は、外来抗原に曝されると、抗原の生体制御および（または）有害な影響を中和する。ある哺乳動物の免疫系の外来抗原への暴露は、自然に生ずることがあり、また、ワクチンの形態での抗原の意図的な投与により宿主を抗原に曝すこともできる。動物は、抗原性物質をワクチン投与すると、対象動物が抗体を産生する免疫応答が生ずる。この過程は、一般的に、抗原に曝された宿主種の能動免疫化と称される。能動免疫化により任意の動物種から産生される抗体は、その動物種に対する同種（ホモロガス）の抗体である。

【0004】一つの種の産生された抗体を用いて他の種における対応抗原の影響を中和しうること、は良く知られている。一つの種からの個体が、他の個体において産生された抗体から免疫保護を受け取るときに受動免疫化が生ずる。この過程は、供与体から受領体への抗体の移動を必要とする。供与体と受領体とが同一種（スペーシズ）である場合には、抗体は同種（ホモロガス）である。他方、供与体と受領体が異種である場合には、抗体は異種（ヘテロロガス）であるといわれる。

【0005】受動免疫化は、病気の予防および治療のための有効な方法を提供するものであることが知られているが、ヒトの医学における受動免疫化の使用には制約がある。同種のヒト抗体配合物が、一般的に利用可能でないからである。他方、異種抗体類の使用は危険であるので、供与体動物種において産生された異種抗体によるヒトの受動免疫化は、緊急の状況においてのみ使用される。ヒトの治療において異種抗体が用いられる状況の具体例としては、ウマにおいて産生されるヘビ毒およびハチ毒の抗血清の使用などが挙げられる。これらの抗体は、ヘビおよびハチの毒素を中和し、それによりその有害な影響を除去および減少させる。

【0006】異種抗体によるヒトの受動免疫化は、非ヒト起源の抗体がヒトの免疫系に対して外来のものであるので安全でない。受領者の免疫系を外来供与者の抗体蛋白質へ暴露することは、受領者中に外来抗原に対する免疫反応を生じさせる。この免疫応答は、アナフィラキシーショックおよび死に到ることのある血清の病気を引き起こす。

【0007】従って、異種抗体は、知られていて、しかも有益な用途があるにも拘らず、この治療方法は安全の考慮から一般的には使用されていない。

【0008】ニワトリ、シチメンチョウおよびアヒルなどの家禽種が、トリの病気を引き起こす因子並びに他の抗原に対する抗体を血液および卵中に産出することは公知である。例えば、ルバックーフエルハイデンら(Immunology, 27, 683(1974)) およびネッスル, G. A. ら(J. Med., 130, 1337(1967)) は、ニワトリの免疫グロブリンを定量的に分析している。ボルソンら(Immunological Communications, 9, 495-514 (1980)) は、幾つかの蛋白質および蛋白質の自然混合物に対して雌トリを免疫化させ、卵の黄身中にIgY抗体を検出している。ファーターら(Biochemical and Biophysical Research Communications, 102, 1028-1033 (1981)) は、雌トリをプロスタグランジン類に対して免疫化させ、卵黄中に抗体を検出した。ジェンセニウスら(Journal of Immunological Methods, 46, 363-68(1981)) は免疫診断用に卵黄IgGを単離する方法を示している。ボルソンらのImmunological Communications, 9, 475-493(1980) には、各種植物ウイルスで免疫化された雌トリの卵黄から単離された抗体が記載されている。

【0008】しかしながら、これら文献の全ては、各種抗原に対して産生された家禽の免疫グロブリンの研究にのみ関するものであるが、これらの抗原は、その全てが必ずしも哺乳動物の病気あるいは病理に特異的に影響を及ぼすあるいは引き起こすものではない。前記のボルソン(両論文1980)あるいは上記ジェンセニウスの論文は、診断方法における手段として、哺乳動物の抗体の代りにトリの抗体の使用を示唆している。ボルソンはImmunological Communications, 475-493 (1980)の491頁において、新たに孵化したニワトリをそれらの母トリが曝されなかった病気に対して受動的保護を与える可能性があることを示唆している。すなわち、この病気に対して超免疫化された雌トリから得られた卵黄IgYをヒヨコに注射することによる方法である。この示唆は、推論的であることに加えて、仮に異なった個体であっても、同一種から得られた抗体による一つの種の同種の受動免疫化のみを取扱うにすぎない。

【0010】上記ジェンセニウスのJournal of Immunological Methods, 46, 67頁には「多量のきちんと包括された抗体を与えることにより、腸内蛋白質分解酵素による抗体の劣化を最小にする手段が採られるならば、適当な免疫化されたニワトリからの卵が、何等かの腸内感染症の有用かつ無害の治療となると推論することも可能である」と述べられている。これらの著者は、キャンベルらの研究(Journal of Immune Milk, 1, 3(1964))の研究を引用して、免疫化された動物からの乳により感染症を治療する考えとの類似性を示している。このジェンセニウスらの示唆は、自ら認めるように、推論である。更に、抗体が、腸内蛋白質分解酵素により劣化するであろうという警告も伴っている。英国特許2057461号明細書には、卵の卵黄の分離により行なった、雌ニワトリ類の免疫化が開示されている。得られた免疫学の製剤は、診断の目的に、あるいは、適切な場合には病気の治療の目的に、使用することができる。ヒトに対する使用も示唆されているが、異種抗体の使用に関連する通常の



問題が起きないであろうと推測する理由はない。

【0011】トリと哺乳類とは、系統発生上は離れているので、ニワトリおよびその他の家禽を哺乳動物の病気になるいは病態に対する抗体を産生するものとして選択することは非論理的であった。哺乳動物類の治療に意図された免疫治療生成物に対する抗体の明らかな選択は、密接な生態発生的関連性を有する他の哺乳動物であった。例えば、ニワトリの蛋白質はヒトの免疫系に対して外来性であるので、ヒトの患者を非経口投与配合剤により投与されるニワトリの抗体で治療することは論理的ではなく、また繰返し使用によりアレルギー反応を引き起こすであろう。事実、鳥の卵に由来する抗体を哺乳動物における病態を予防あるいは治療するのに使用したという何等の証拠も科学文献にはない。

【0012】【発明の概要】本発明は、血清病あるいはアナフィラキシーショックを避ける条件下に異種の低抗原性蛋白質配合物を投与する方法を提供するものである。本発明は、また、血清病あるいはアナフィラキシーショックを避ける条件下において免疫化された家禽の血清および（または）食用生成物から得られた異種の低抗原性IgG配合物を投与する方法を提供するものである。

【0013】なお、以下において「ウシ科動物」に言及した場合は、それは、トリの代わりにではなく、トリに加えてウシ科動物を使用してもよいという態様を示すものである。

【0014】本発明は、従って、抗原により引き起こされた状態に対して哺乳動物を異種受動免疫化する方法に関するものである。この方法は、抗原に対して免疫化された家禽から得られた免疫学的有効量の抗体を哺乳動物に投与することからなるものである。ここで、哺乳動物は、その家禽の卵から得られた物質を食物源として消費する履歴を有するところから抗体に対して耐性を有するものである。

【0015】本発明は、1984年2月7日米国特許商標庁に「受動免疫化用異種蛋白質抗体配合物」に対してベックおよびストールにより出願された米国特許出願第577,804号に開示および特許請求されている発明の更なる発展に関するものである。この米国特許出願の全開示内容は、ここに準用するものとする。

【0016】米国特許出願第577,804号においては、哺乳動物の受動免疫化方法が特許請求されているが、この方法は、ある抗原性物質に対して免疫化されたウシ科動物の乳から得られた精製した抗体を非経口的に注射することよりなるものである。ここで、該哺乳動物は、そのような家畜化されたウシ科動物の乳の消費の履歴を有するものである。この米国特許出願には、哺乳動物の受動免疫化方法も開示されている。その方法は、ある抗原性物質に対して免疫化された家禽の卵から得られた精製した異種抗体を非経口的に注射することよりな

る。そこで、哺乳動物は、そのような家禽の卵を消費する履歴を有するものである。

【0017】本発明は、卵抗体の投与が非経口的のみならず、如何なる適当な経路であっても良い点において、米国特許出願第577,804号に開示される概念を包含し、かつ拡張するものである。

【0018】更に一つの態様において、本発明は、また、ある抗原により引き起こされた状態に対して哺乳動物を異種受動免疫化する方法に関する。この方法は、下記a)およびb)からなるものである。

a) その哺乳動物に、その抗原に対して免疫化された家禽の卵から得られたその抗原に対する高められた抗体力価を有する物質を、哺乳動物がその抗体に対して十分な耐性を生ずるまで与える。

b) その哺乳動物に、その抗原に対して免疫化された家禽から得られた免疫学的有効量の抗体を投与する。

【0019】このように、この実施態様においては、家禽から得られた抗体を哺乳動物に投与するに前に哺乳動物には抗原に対して免疫化された家禽の卵から得られた物質が与えられる。

【0020】他の一つの実施態様においては、本発明は、ある抗原に対して引き起こされた状態に対する哺乳動物の異種受動免疫化方法に関する。ここで、この方法は下記a)およびb)からなるものである。

a) その哺乳動物に、その抗原に対して免疫化されたウシ科動物の乳から得られたその抗原に対して高められた抗体力価を有する物質を、哺乳動物が抗体に対して相当の耐性を生ずるまで与える。

b) その哺乳動物に、非経口注射によりその抗原に対して免疫化された家畜化ウシ科動物から得られた免疫学的有効量の抗体を投与する。

【0021】また、本発明は、各種投与方法、各種条件ならびにそれらにおいて有用な各種組成物に関するものである。

【0022】例えば、好ましい実施態様において、本発明は、下記a)およびb)を含んでなる組成物に関する。

a) 所与の哺乳動物の抗原に対して免疫化された家禽の卵から得られた抗原に対して高められた抗体力価を有する物質。

b) その抗原に対して免疫化された家畜化ウシ科動物の乳から得られた抗原に対する高められた抗体力価を有する物質。

【0023】本発明の他の一つの態様においては、下記a)およびb)を含んでなる組成物が提供される。

a) 所与の哺乳動物の抗原に対して免疫化された家禽の卵から精製された抗体。

b) その抗原に対して免疫化されたウシ科動物の乳から精製された抗体。

【0024】本発明は、下記a)およびb)を含んでな

る組成物をも提供するものである。

a) 非経口用剤。

b) ある抗原に対して免疫化された家禽の卵から精製された抗体であって、抗体を投与した対象中に血清病あるいはアナフィラキシーショックを生じさせないもの。

【0025】更に本発明は、下記a)およびb)を含んでなる組成物を提供するものである。

a) 非経口用剤。

b) ある抗原物質に対して免疫化されたウシ科動物の血清あるいは食用生成物から得られる抗体であって、その抗体を投与した対象中に血清病あるいはアナフィラキシーショックを生じさせないもの。

【0026】＜好ましい実施態様の説明＞ある動物の免疫系の外来蛋白質に反応できないということは、免疫学的耐性として知られた状態のことである。さらに、ある種の哺乳動物は、他の哺乳動物種を含む各種動物種からの抗体に対して耐性を欠くことも免疫学の分野の当業者によく知られている。従って、外来種から得られた異種抗体は、哺乳動物の治療に安全に使用することができないことが明らかである。本発明の発見は、この一般的に了解された異種免疫学の見解に対する例外である。ある哺乳動物の免疫系が、家禽の血清あるいは卵生成物に見出される異種抗体に対して耐性となり得ることが見出された。この耐性は、異種の鳥の種からの抗体類を含有する物質を予め与えられた個々の哺乳動物に生ずるものである。異種の家禽からの抗体を含有する物質を与えられなかった個体は、引き続き投与される家禽の抗体に対して耐性を欠く。

【0027】このように、本発明の本質的特徴は、各種抗原に対して特異的に免疫化された家禽の血清あるいは卵生成物から得られる異種抗体を経口、腹腔内あるいは非経口（すなわち、静脈内あるいは筋肉内）投与などにより血清病あるいはアナフィラキシー反応を引き起こさずとも哺乳動物種に受動的に投与することができるということである。

【0028】本発明のもう一つの本質的特徴は、各種抗原に対して特異的に免疫化された家畜化ウシ科動物の血清あるいは食用生成物から得られた異種抗体を非経口投与により、血清病あるいはアナフィラキシー反応を引き起こさずとも、哺乳動物に受動的に投与することができるということである。

【0029】上記のように、異種抗体の投与に必要な条件である免疫系耐性は、自然に起きるものではなく、トリの抗体を含有する物質を与えることにより哺乳動物内で時間をかけて作り上げなければならない。

【0030】如何なる哺乳動物も本発明の方法により治療することができる。これらには、ウサギ、畜牛、ウマ、ヤギ、ヒツジおよびその他の陸産において使用される種などの家畜化哺乳動物の種が挙げられる。非家畜化哺乳動物、例えばサル、もまた治療することができる。最

後に、本発明は、ヒトの受動異種免疫化にも適用可能である。

【0031】任意の抗原あるいは抗原の組み合わせを使用することができる。抗原は、細菌性、ウイルス性あるいは細胞性のもので、また、家禽あるいは家畜化ウシ科動物の免疫系統が応答し、その家禽あるいはウシ科動物中に免疫感度の状態を誘発する任意のその他の物質、であり得る。これらの抗原は、哺乳動物の種に種々の状態、例えば微生物あるいはウイルスが誘発する感染症、毒性状態など、を引き起こすものが好ましい。

【0032】細菌の抗原類の適当な具体的例示として下記のものを挙げるができる。シュードモナス・アエルギノサ (*Pseudomonas aeruginosa*)、シュードモナス・マルトフィア (*Pseudomonas maltophilia*)、ストレプトコッカス・エキシミリ (*Streptococcus equisimilis*)、ストレプトコッカス・ディスガラクティエ (*Streptococcus dysgalactiae*)、ストレプトコッカス・ウベリス (*Streptococcus uberis*)、ストレプトコッカス・ボビス (*Streptococcus bovis*)、バクテリウム・ヘモリチカ (*Pasteurella haemolytica*)、モラクセラ・ボビス (*Moraxella bovis*)、アクチノバチルス・リグニエレン (*Actinobacillus lignieresii*)、コリネバクテリウム・レナーレ (*Corynebacterium renale*)、フソバクテリウム・ネクロホルム (*Fusobacterium necrophorum*)、バチルス・セレウス (*Bacillus cereus*)、サルモネラ・ダブリン (*Salmonella dublin*)、サルモネラ・ハイデルベルグ (*Salmonella heidelberg*)、サルモネラ・パラティフィ (*Salmonella paratyphi*)、エルシニア・エンテロコリチカ (*Yersinia enterocolitica*)、スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、スタフィロコッカス・エピデルミジス (*Staphylococcus epidermidis*)、ストレプトコッカス・ピロゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、アエロバクター・アエロゲネス (*Aerobacter aerogenes*)、エシエリキア・コーリ (*Escherichia coli*)、サルモネラ・エンテリティデイス (*Salmonella enteritidis*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、サルモネラ・ティフィムリウム (*Salmonella typhimurium*)、ヘモフィルス・インフルエンザエ (*Haemophilus influenzae*)、ストレプトコッカス・ビリダニス (*Streptococcus viridans*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*)、シグラ・ディセンテリアエ (*Shigella dysenteriae*)、ストレプトコッカス B 群 (*Streptococcus Group B*)、ディプロコッカス・ニューモニアエ (*Diplococcus pneumoniae*)、ストレプトコッカス・ミュータンス (*Streptococcus mutans*)、コリネバクテリウム (*Corynebacterium*)、アクネタイプ1および3 (*Acne, Types 1 and 3*)、ネisseria・ゴノリ (*Neisseria gonorrhoeae*)、ミコバクテリウム・チューバクルシス

(*Mycobacterium tuberculosis*)、ヘモフィルス・バギナリス (*Haemophilus vaginalis*)、b群ストレプトコッカス・エコリ (Group b *Streptococcus coli*)、ミクロプラズマ・ホミニス (*Mycoplasma hominis*)、ヘモフィルス・デュクレイ (*Haemophilus ducreyi*)、グラヌローマ・イングイナレ (*Granuloma inguinale*)、リンフォパチア・ベネルム (*Lymphopathia venenum*)、トレポネマ・パリダム (*Treponema pallidum*)、ブルセラ・アボルタス (*Bruella abortus*)、ブルセラ・メリテンシス (*Bruella melitensis*)、ブルセラ・スイス (*Bruella suis*)、ブルセラ・カニス (*Bruella canis*)、カンピロバクター・フェタス (*Campylobacter fetus*)、カンピロバクター・フェタス (*Campylobacter fetus*)、カンピロバクター・フェタス・インテスティナリス (*Campylobacter fetus intestinalis*)、レプトスピラ・ボモナ (*Leptospira pomona*)、リステリア・モノシトゲネス (*Listeria monocytogenes*)、ブルセラ・オビス (*Bruella ovis*)、クラミジア・プシタチ (*Chlamydia psittaci*)、アクチノバチルス・エクーリ (*Actinobacillus equuli*)、サルモネラ・アボルタス・オビス (*Salmonella abortus ovis*)、サルモネラ・アボルタス・エクイ (*Salmonella abortus equi*)、コリネバクテリウム・エクイ (*Corynebacterium equi*)、コリネバクテリウム・ピオゲネス (*Corynebacterium pyogenes*)、アクチノバチルス・セミニス (*Actinobacillus seminis*)、ミコプラズマ・ボビゲニタリウム (*Mycoplasma bovis genitalium*)、クロストリジウム・テタニ (*Clostridium tetani*) など、

【0033】適当なウイルスの抗原の具体例としては、下記のもの挙げられる。エキネ・ヘルペス・ウイルス (*Equine herpes virus*)、エキネ・アテリテリス・ウイルス (*Equine atretitis virus*)、IBR-IBPウイルス、BVD-MDウイルス、ヘルペス・ウイルス (*Herpes virus*) (フモニス (*humonis*)タイプ1および2)。

【0034】典型的なポリペプチド類は、受動免疫化が有用である哺乳動物に影響を及ぼす蛋白質である。それらには生体制御因子、ホルモン、酵素、ヘビ毒、ハチ毒、毒素およびその他の昆虫、および爬虫類の毒などが挙げられる。

【0035】哺乳動物内にトリあるいはウシ科動物の抗体蛋白質に対する耐性を発生させるためには、抗体に対して免疫化された家禽あるいは家畜化ウシ科動物の食用生成物から得られた抗原に対する充分な耐性誘発量の抗体力価を有する物質を哺乳動物が抗体に対する充分な耐性を有するようになるまで与える。通常、これは少なくとも、約2週間〜数ヶ月の期間に基いて消費されなければならない卵物質あるいは乳を含有する餌を与えることにより達成される。比較的若い動物あるいはヒトに対して耐性の時間は、約10〜14日程度の短時間であり得

る。比較的年若い動物およびヒトにおいては、耐性を獲得するための最低時間は、数ヶ月になることがある。好ましい実施態様において、物質内の抗体力価は、家禽の予備免疫化によりその通常の水準を超えて高められる。

【0036】哺乳動物の免疫系の外来抗体に対する耐性は、家禽あるいはウシ科動物の精製した抗体を繰返して静脈内あるいは筋肉内に注射した際に、そのような卵あるいは乳を消費する対象内において誘発したアナフィラキシーショックの血清病がないことにより示される。耐性が生じたことの安全な表示は、トリあるいはウシ科動物の抗体の投与量を徐々に増大させることである。耐性が欠けるならば、注射の箇所に宿主内で免疫反応が伴う。これが起こる場合には、治療は中止されるべきである。投与が経口的に行われる場合には、耐性がないと胃腸の苦痛を引き起こす。

【0037】哺乳動物に与えられるトリの物質は、通常の卵あるいは所与の抗原に対して高められた力価を有するものであってもよい。その物質は、全卵、あるいはその部分、例えば殆んどトリの抗体類が集中する傾向がある卵黄、であってよい。更に、その物質は、その物質に存在するトリの抗体が、その免疫学的効果を失わないような条件下、より具体的にはその中のトリの抗体が変性されないような条件下、で与えられるべきである。すなわち、卵が、哺乳動物の対象に与えられる場合には、蛋白質が変性された条件下にあるべきでない。

【0038】殆んどトリの卵には、家禽に影響を及ぼす自然に発生する抗原類を有する宿主に対する抗体が含まれていること、が知られている。本発明においては、そのような卵を哺乳動物に与えて耐性を誘発することができる。他方、哺乳動物に与えられる卵中の抗体力価は、家禽の卵に通常存在する抗体の力価よりも高いものであってもよい。そのような場合に、抗体は、殆んどの場合において、哺乳動物にあっては特異的であるが、トリの種には特異的ではない状態を引き起こす抗原と免疫学的に反応する性質を持つ。非免疫化家禽の卵黄に自然に存在する抗体は、哺乳動物の種に病態を引き起こす抗原に対して特異性を有しない。しかし、それらは、免疫耐性を誘発するのには役立つものである。

【0039】哺乳動物に与えられるウシ科動物の物質は、通常の乳あるいは所与の抗原に対して高められた力価を有するものであってもよい。乳は、その物質内に存在するウシ科動物の抗体がその免疫学的効果を失っていない条件により、具体的にはその中のウシ科動物の抗体が変性していない条件下で、与えられるべきである。このように、乳が哺乳動物の対象に与えられる場合には、乳は蛋白質が変性された条件下にあるべきではない。

【0040】本発明の明細書および特許請求の範囲に用いられる「高められた力価」とは、抗原に対するトリの抗体力価が、同一抗原に対して通常のトリの抗体のパッ

クグラウンド水準よりも少なくとも100%高いときのそのトリの抗体力価を包含することを意味するものである。

【0041】卵の源として役立つ家禽としては、ニワトリ(chickens)、シチメンチョウ、アヒル、ガチョウなどが含まれ、最も好ましいのはニワトリである。

【0042】抗体の望ましい源であるウシ科の動物としては、ウシ属が挙げられるが、最も好ましくは畜牛、ヒツジおよびヤギが挙げられるが、最も好ましいのは畜牛(cows)である。

【0043】耐性が一度哺乳動物内に獲得されると、その哺乳動物は、所与の抗原に対する免疫反応性を有するトリまたはウシ科動物の抗体を投与する準備が整う。トリの抗体の投与は、各種経路のいずれであってもよいが、しかし、好ましくは経口投与あるいは非経口注射、例えば静脈内、腹腔内あるいは筋肉内注射、がよい。抗体の経口投与は、口および胃腸管の病気を治療するために有効に使用することもできる。ウシ科動物の抗体による好ましい免疫化方法は、ある病態に対して有効な治療を与えるに十分な時間の筋肉内あるいは静脈内注射によるものである。抗体は、直接与えられるかあるいは通常の薬学的に許可可能な液体あるいは個体担体と組み合わされて投与される。

【0044】最も普通には、異種抗体は液体配合物として非経口注射により投与される。

【0045】卵消費の結果として対象内に予め発生した免疫耐性は、トリあるいはウシ科動物の抗体を使用する受動免疫化を安全かつ有効にする。それらの抗体は、沈殿、抽出、クロマトグラフィー、分別などの公知の手段により精製したものであるのが好ましい。「精製した」とは、実質的にトリあるいはウシ科動物起源のその他の(おそらくは免疫原性の)蛋白質あるいは非蛋白質成分がない任意のトリあるいはウシ科動物の抗体を包含するものである。そのような成分としては、例えば、抗体、細胞、細胞断片、膜断片、脂質類、核酸、細胞器官などが挙げられるが、それ等の蛋白質に限定されるものではない。

【0046】耐性発生後に哺乳動物に投与されるトリの抗体は、家禽の血清から、あるいは、それは好ましくは家禽の卵から、得ることができる。抗体は、そのまま直接に投与するか、あるいは薬学的に許可可能な液体あるいは固体の担体と組み合わせる。最も普通には、非経口注射により投与する場合には、液体配合物として投与される。抗体は、有機マトリックス材料中でミクロ粒状形態に調製して、次いで直接に対象に注射することもできる。

【0047】抗体の投与は、哺乳動物の所与の病態に対して免疫学的に有効である量で行われる。例えば、所与の病態、例えばヘビ、ハチあるいはその他の昆虫あるいは爬虫類に咬まれた状態、に冒された哺乳動物に対して

受動的に投与するトリの抗体の量を、当業者は容易に確認することができる。このタイプの典型的な受動免疫化は、投与当り0.25mg/kg~1.00mg/kgである。治療の継続時間および強度は、治療対象の特別の条件に応じて異なる。これらの条件としては、所与の感染症、病態あるいは毒性状態の実際の治療のみならず、う食抑制のような予防的治療も含まれる。感染の予防処置に対する典型的な投与量は、約0.25mg/kg~1.00mg/kg、好ましくは0.5mg/kg~0.75mg/kgの範囲である。

【0048】対象に給与する卵物質を得る家禽は、(現在は耐性である)哺乳動物の対象に投与される抗体(好ましくは、精製抗体)を得るのと同じ家禽の固体であってもよく、なくとも良い。

【0049】下記の操作は、家禽あるいはウシ科動物に免疫状態をもたらすために使用される操作の一例である。

- 1) 抗原選択。
- 2) 家禽あるいはウシ科動物の第一次免疫化による感作。
- 3) 感作誘発を確認するためのその家禽の血清あるいは卵、またはそのウシ科動物の血清の試験。
- 4) 抗体産生状態を誘発し、維持するための適当な投与量のブースターの投与。
- 5) 卵黄あるいは乳中の抗体水準の試験。
- 6) 免疫化状態の際のその家禽の卵あるいはそのウシ科動物の乳の採集。

【0050】これら各工程を下記に具体的に説明する。工程1においては、任意の抗原あるいは抗原の組み合わせを使用することができる。それらの抗原は、細菌性、ウイルス性、細胞性または鳥あるいはウシ科動物の免疫系が応答する任意のその他の物質であり得る。工程1における重要な点は、抗原が、動物内に免疫感受性の状態を誘発する能力を有しなければならないということである。抗原は、感受性を引き起こす任意の方法により投与することができる。好ましくは、多価抗原が使用される。

【0051】工程2において、免疫化の好ましい方法は、筋肉内注射である。しかしながら、静脈内注射、腹腔内注射、経口投与、直腸座薬などのその他の方法もその使用が感受性を誘発するに十分である限り使用しうる。事実、免疫化の好ましい方法は、抗原性物質を生体劣化性および生体相溶性のマトリックス物質のミクロ粒子内に導入して、家禽あるいはウシ科動物に筋肉注射により投与する方法である。投与量は、通常 $1 \times 10^8 \sim 1 \times 10^{10}$ 細胞数、好ましくは $10^8 \sim 10^{10}$ 細胞数、最も好ましくは $2 \times 10^8$ 細胞数、である。

【0052】工程3は、家禽あるいはウシ科動物が、抗原に対して感受性になったかどうかを決定するためのものである。免疫学の分野の当業者には、感受性の試験の

ための多くの方法が知られている（「免疫学および免疫化学における方法（Methods in Immunology and Immunohemistry）」、William, C.A., WM Academic Press, London Vol. 1～5（1977）参照）。これらの具体例としては、皮膚感受性試験、刺激性抗原に対する抗体の存在に対する血清試験および宿主から抗原に対して応答する免疫細胞の能力を評価するための試験などが挙げられる。使用される試験の種類は、使用される抗原の性質に応じて異なることが多い。好ましい方法は、多数の物質種よりなる多価ワクチンを抗原として使用し、ワクチンによる対抗前後の家畜あるいはウシ科動物の血清内の凝集抗体の存在を試験する方法である。ワクチンによる免疫化後の卵あるいは乳抗体の出現は感受性を示すものであり、この時点において工程4に進むことが可能である。感受性を誘発するのに必要な最終投与量の抗原は、使用される抗原に応じて異なる。

【0053】工程4は、抗体産生状態の誘発および維持を含むものである。家畜あるいはウシ科動物が一度感作されたことを示すと、この状態は、一定時間の間隔で適切な投与量のブースターの繰返し投与により誘発される。投与の間隔は、抗原の性質に応じて異なる。多種類の抗原に対しては、2週間のブースター間隔が最適である。ブースター投与は、免疫耐性の状態を誘発してはならない。これは家畜あるいはウシ科動物を抗体産生状態から抗体を産生することを終えてしまう状態である免疫耐性の状態に移らせてしまうからである。

【0054】また、例えば、異なった免疫化操作方法の組合せ、すなわち、一次免疫化には筋肉注射を使用し、ブースター注射等には静脈内注射を使用することも可能である。当業者により多くの異なった1) 感作および2) 抗体産生状態を誘発する免疫化方法の組み合わせを使用することが可能である。

【0055】工程5には、食用生成物中の抗体水準を決定する目的で、動物が抗体産生状態にある間に免疫化動物からの食用生成物の試料を試験することが含まれる。抗体水準は、公知のイムノアッセイおよび酵素関連技術により決定することができる。

【0056】工程6は、免疫化された動物からの卵あるいは乳の採集である。卵は、本発明の給与段階で、あるいは本発明の給与段階における精製抗体の源として、使用することができる。

【0057】給与段階において給与される抗体が、鳥あるいはウシ科動物の血清から得られる場合には、公知の単離および精製方法を利用することができる。

【0058】濾過による抗体の殺菌に引き続いて、哺乳動物の対象は、所与の病態に対して有効な治療を与えるに十分な時間にわたって前記方法により抗体を給与する。注射部位は、注射抗体に対して服れたりその他の免疫反応の証拠を与えるべきではない。

【0059】本発明の好ましい実施態様においては、給

与および（または）投与工程が、組み合わせられた物質を使用して行われる。例えば、給与は、所与の抗原（この抗原に対して免疫化された家畜の卵から得られたもの）に対して高められた抗体力価を有する物質あるいは物質の組成物をその所与の抗原に対して免疫化されたウシ科動物の乳から得られた抗原に対して高められた抗体力価を有する物質と共に用いることにより行なうことができる（高められた抗体力価を有する免疫乳の調製については、例えば米国特許3,128,230号および米国特許3,376,198号各明細書参照）。このように、前記のような物質を含む組成物もまた本発明に含まれる。

【0060】もう一つの好ましい実施態様においては、精製抗体の組み合わせを哺乳動物に投与することができる。ここでいう組合せとは、一つの成分が投与の抗原に対して免疫化された家畜から得られた抗体であり、他の成分が所与の抗原に対して免疫化されたウシ科動物から得られた抗体であるものである。

【0061】最も好ましいのは、免疫学的に有効量の抗体類の組み合わせを含んでなるものであって、その第一の抗体が所与の抗原に対して免疫化された家畜の卵から得られ、できれば十分に精製されたものであり、第二の抗体がその抗原に対して免疫化された家畜ウシ科動物の乳から得られて、できれば十分に精製されたものである。

【0062】以上説明した組成物は、治療に利用することもでき、あるいは予備混合された食品の形態で利用することができる。一つの実施態様において、脱水された免疫乳および脱水された免疫卵物質を混合し、給餌段階において、あるいは抗体が精製されている場合には給与段階において、使用することができる。

【0063】以上、一般的な本発明の説明のあとで、以下具体例は、本発明を更に詳細に説明するものである。これらは、例示を目的としてのみ示すものであり、特に断りのない限り、本発明を何等制限するものではない。

#### 【0064】例1

ニフトリを免疫化させて卵中に抗体を産生するのに使用される方法は、哺乳動物を免疫化させるために使用される方法と同様であって、当業者に良く知られている。一般的な操作方は、ワクチンを注射により胸部筋肉に投与することである。好ましい方法は、100の塩水中の1～5mgの抗原を投与する方法である。この注射を毎週1回、4週間繰り返した。最大抗体力価は第4回目の注射後に起こる。抗体力価は、1～2週間の間隔で抗原のブースター注射を与えることにより維持することができる。

【0065】具体例の方法によりワクチンを表1に挙げた細菌種から調製した。

表 I

	ATCC番号
1. <i>Strep. mutans</i>	27351
2. " "	27352
3. " "	27607
4. " "	27947
5. " "	81841
6. " "	81877

1. ATCC (American Type Culture Collection) の細菌培養物を15ミリリットルの倍地で戻し、37℃で一晩インキュベートした。
2. 一旦良好な生育が得られると、ほぼ細菌の懸濁液の半量を用いて1リットルのブロス接種し、これを37℃でインキュベートした。残りの懸濁液は無菌のグリセロールチューブに移し、-20℃において8ヶ月まで貯蔵した。
3. リットル培養液中に良好な生育が見られた後に、懸濁液を14,000×で20分間遠心分離し、倍地を除去して、細菌細胞を採取した。このペレットを無菌の塩水中に再懸濁し、3回遠心分離にかけて倍地を細胞から洗浄した。3回目の塩水のスピンの後にペレットを少量の2回蒸留した水に再懸濁した。
4. 倍地不含細菌の懸濁液を80℃の温水浴中のガラスフラスコ中に一晩置いて加熱殺菌した。少量の加熱殺菌した細菌をブロス培養液中に接種して生育能力を決定した。ワクチンに使用するには細菌を殺さなければならない。
5. 加熱殺菌した細菌を凍結乾燥し、無菌の小瓶中において-20℃で貯蔵した。
6. 成長した10羽の雌のニワトリを免疫化するのに混合した細菌の菌株を使用した。免疫化方法は、次の通りであった。350mgの乾燥細菌を1リットルの無菌塩水と混合して2.2×10<sup>8</sup> 細菌細胞/ミリリットル塩水の濃度にした(880nmにおける1.0光学密度の読み)。この混合液の1ミリリットルをニワトリの脚に2週毎に注射した。
- 【0066】免疫化されたニワトリから集められた卵を次の工程により加工して、卵黄から抗体を得た。
1. 卵黄を白身から分離し、黄体膜を切り開き、除去した。200ミリリットルの卵黄を割り、800ミリリットルのTris緩衝塩水(TBS)で希釈した。TBS: Trisヒドロキシメチルアミノメタン緩衝塩水: 0.14 M NaCl, 0.01 M TrisHCl, pH 7.4, 0.1% NaN<sub>3</sub>。
2. この溶液を室温においてゆっくり20分間攪拌した(全ての操作は室温で行った)。
3. この卵黄の懸濁液を14,000×において20℃で30分間遠心分離した。沈殿は廃棄した。
4. TBS中の10%デキストランサルフェート(w/v) (Sigma)の100ミリリットルを上澄液に添加し、5分

間ゆっくり攪拌した。

5. 1モルCaCl<sub>2</sub> 250ミリリットルを添加し、溶液を30分間インキュベートして過剰のデキストランサルフェートの沈殿を起させた。

8. 懸濁液を遠心分離し、上澄液をとっておいた。沈殿を2000ミリリットルのTBSで洗浄して、それに運ばれた蛋白質を抽出した。これらの二つの上澄液を次いで一緒に集めた。

7. これらの上澄液をイオン交換水に対して十分に透析して塩を除去して、凍結乾燥した。

【0067】免疫化前および後からの卵から得られた卵抗体を酵素結合免疫試験法を使用して細菌性のワクチンに対して反応させ、S. ムータンス細菌と特異的に反応するニワトリ卵中の抗体の存在を求めた。

【0068】結果を表IIに示す。

表 II

ニワトリ 番号	免疫化前							免疫化後						
	S. mutans 菌株番号							S. mutans 菌株番号						
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
1	-----							++++++						
2	-----							++++++						
3	-----							++++++						
4	-----							++++++						
5	-----							++++++						
6	-----							++++++						
7	-----							++++++						
8	-----							++++++						
9	-----							++++++						
10	-----							++++++						

【0068】この実験からの結果は、哺乳動物に病気を起す因子、すなわちS. ムータンスに対して免疫化されたニワトリは、これらの因子に特異的に反応する抗体を含有し、また非免疫化ニワトリから得られた卵は同一の抗体に欠けることを示す。S. ムータンスに対する抗体の力価は、非免疫卵からの背景力価よりも少なくとも100%大きい。

#### 【0070】例 2

表Iに挙げた細菌の菌株に対して免疫された雌ニワトリの卵の卵黄から得られたトリの抗体を、筋肉注射によりウサギに投与した。生理食塩水1ミリリットルに溶解した雌ニワトリの卵黄1g G 5mgを5羽のウサギの後足に注射した。第2回目の注射を14日後に繰り返した。処置前および処置後のウサギから血液試料を集めた。ウサギ試料からの血清をOuchterlony ゲル拡散法を使用して雌ニワトリの卵黄1g Gと反応させ、雌ニワトリ卵黄1g Gに対するウサギの抗体の存在の試験を行った。雌トリ卵黄1g Gに対するウサギ抗体の存在は、この処置がニワトリ1g Gに対するウサギ免疫系の免疫学的感作を引き起こしたこと、免疫学的証拠を与えるものであ



た。

【0071】この実験の結果を表IIIに示す。治療前(0週)および治療後(1、2、3週)のニワトリIgGに対するウサギ血清中の抗体の存在(+)あるいは不存在(0)を示す。

表 III

ウサギ 番号	0週目	第1週目	第2週目	第3週目
1	0	0	+	+
2	0	0	+	+
3	0	+	+	+
4	0	0	+	+
5	0	+	+	+

【0072】処置前には、5羽のウサギのいずれもが、それらの血液中にニワトリIgGに対する抗体を有しなかった。処置後2週間目までには、5羽のウサギは、それらの血液中にニワトリIgGに対して高い抗体力価を有した。この実験は、免疫化されたニワトリから得られたニワトリIgGによるウサギの処理がウサギの免疫感作を引き起こすことを示している。陽性の力価を有する5羽のウサギに引き続き5mgの抗体の静脈注射による処置をしたところ、アナフィラキシー反応を引き起こし、5羽のウサギの全部が死んでしまった。

【0073】この実験は、このように、トリの種から得られた抗体が、繰り返し注射により哺乳類に投与されると、アレルギー反応を引き起こすという当今の知識を確認したものである。

【0074】この実験の次の段階は、本発明の基礎を提示するものである。上記と同一のウサギ実験を繰返した。しかしながら、この実験においては、免疫化されたニワトリの卵から得られた同一投与量の抗体の注射前に、5羽のウサギには免疫化されたニワトリから得られた1つの卵を5000の水に溶解して30日間連続して与えた。この実験結果を表IVに示す。

【0075】処理前(0週目)および処理後(1、2、3週目)の卵IgGに対するウサギ血清中における抗体の存在(+)あるいは不存在(0)を示す。

表 IV

ウサギ番号	0週目	1週目	2週目	3週目
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0

【0076】5羽のウサギのいずれもが、処置前あるいは処置後のいずれにおいてもニワトリの卵黄抗体に対し

てそれらの血液中に抗体を有しなかった。更に、これらのウサギ中においては免疫化されたニワトリから得られたニワトリ抗体を静脈内注射により投与した場合にも、それらウサギには何等の悪い影響もなかった。これらの実験により、ウサギによる免疫化ニワトリ卵の経口的消費が、免疫化ニワトリIgGに対してウサギを耐性にするとの結論が導かれた。

### 【0077】例 3

本実験の目的は、トリの種の抗体による哺乳動物の治療が、実際に有用な目的に役立ち得るということを証明することである。この証明のために、ラットを哺乳動物の種の例として選び、ニワトリをトリの種の抗体産生者の例としてとして選んだ。Beck等の米国特許4,324,782号明細書には、ラットのモデルを使用した哺乳動物起源(畜牛乳)の抗体のラットのストレプトコックス・ミュータンス(*Streptococcus mutans*)感染症を抑制する有用性が示されている。本実験の目的は、ニワトリ卵抗体が、同一の病気を治療する畜牛抗体と同一の有用性を有することを証明することである。

【0078】本実験のために、ストレプトコックス・ミュータンスの一つのセロタイプ株および三つの群からなる無菌のラット(10匹/群)を使用した。第1群には標準的な食源性食餌305号を与え、第2群には食餌305号+免疫ニワトリIgGを与え、第3群には305号食餌+非免疫ニワトリIgGを与えた。この実験において、乳離れしたラット(生後20日)を実験分離器に移し、毒性のS・ミュータンスを感染させ、食餌を無制限に与えた。動物は実験から45日の年齢(全時間25日)において取り出した。実験の終了時にラットを分離器から取り出し、体重を測定した。大顎の大臼歯を除去し、無菌的に脱肉した。それらを直ちにリン酸緩衝塩水(PBS)を含有するチューブに入れ超音波処理をし、希釈し、血液およびミチス・サリバリウス(*Mitis Salivarius*)上において二重にプレート化した(三つの異なる希釈率)。この実験の結果を表Vに示す。

### 【0079】

【表1】

図 5

平均歯食点

例	歯				歯				歯				平均歯食点	S. Mutans CFU
	E	Ds	Dm	Dx	E	Ds	Dm	Dx	E	Ds	Dm	Dx		
1*	15.8 ± 0.8	13.2 ± 0.9	9.0 ± 0.8	5.8 ± 0.8	18.8 ± 1.1	14.4 ± 0.7	8.8 ± 0.5	4.2 ± 0.6	7.0 ± 0.4	4.8 ± 0.6	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	115 ± 4	1.1 × 10 <sup>7</sup>
2*	12.8 ± 0.8	10.4 ± 0.7	8.0 ± 0.8	2.2 ± 0.7	16.8 ± 0.7	11.6 ± 0.9	4.0 ± 0.4	1.8 ± 0.2	7.4 ± 0.4	4.4 ± 1.3	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	117 ± 5	6.2 × 10 <sup>6</sup>
3*	18.0 ± 1.0	11.4 ± 0.8	7.2 ± 0.5	4.3 ± 0.7	16.4 ± 0.7	12.4 ± 0.2	4.8 ± 0.4	2.0 ± 0.3	7.4 ± 0.6	5.2 ± 0.5	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	107 ± 5	8.6 × 10 <sup>6</sup>
4	7.8 ± 0.7	8.8 ± 0.8	3.1 ± 0.5	1.2 ± 0.3	18.4 ± 0.5	10.4 ± 0.4	2.8 ± 0.4	1.2 ± 0.6	4.6 ± 0.8	2.4 ± 0.6	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	109 ± 4	1.4 × 10 <sup>6</sup>

\* 食料 303 号中に含まれる 1% 試験乳全てのラットは S. ミュータンス MT 8148 (セロタイプ O) で感染。

※ Keyes の方法により評価 (Keyes, P.J.: Dental Research, Vol. 37, 1077 頁 1959 年)。

E = エナメル, Ds = 僅かに歯牙質, Dm = 中程度に歯牙質, Dx = 広範囲に歯牙質。

【0080】S. ミュータンスに対するニフトリ Ig G 抗体を含有する飼料は、歯科う食点数および歯垢点数 (plaque scores) (CFU) のいずれにおいても減少を引き起こした。正常の雌ニフトリ卵から得られたトリ抗体 (ニフトリ Ig G) は、う食および (または) 歯垢点数に及ぼす効果が、より小さかった。この実験は、ラットモデルにおける歯科のう食および歯垢の減少に対するストレプトコッカス・ミュータンスに対して免疫化されたニフトリから得られる卵の歯科う食および歯垢の減少に対する用途を示すものである。

#### 【0081】例 4 (参考)

畜牛の乳および血清から通常の生化学的方法により得られた精製 Ig G をミリポア濾過により殺菌した。牛乳を飲む習慣を有する 3 人の人に 3~4 ヶ月間に亘って筋肉内に 5~100 mg の Ig G の範囲の投与量で殺菌 Ig G 抗体を注射した。注射後注射部位のいずれも膨脹その他の免疫反応の証拠の徴候を示さなかった。更に、治療された個人から採取された血清試料は血清病気の証拠を与えなかった。

#### 【0082】例 5 (参考)

哺乳類に抗体耐性の状態を発生させるために、4 羽のウサギに牛乳 + 食物および水を 90 日間与えた。残りの 4 羽のウサギには食物および水のみを与えた。牛乳を与えた各ウサギには毎日 300 ml の水を与えた。全てのウサギに、実験の開始後 90 日間筋肉内注射により 5 mg 投与量の精製牛乳 Ig G を与えた。血液試料を各ウサギの耳静脈からウシ科の Ig G の注射後 1、2 および 3 週間後に採取した。ウシ科動物の Ig G 抗体に対するウサギの免疫反応を Ouchterlony ゲル注入技術を用いて試験したところ、ウサギを免疫化するために使用したウシ科の Ig G 抗原に対するウサギの血清中の抗体の反応を示

30

した。牛乳を受け取らなかった全ての 4 匹のウサギから得られた血清には、ウシ科の Ig G に対する抗体を示す陽性の反応が見られた。他方、牛乳を与えた 4 羽のウサギから得られた血清は、陰性であった。

#### 【0083】ウシ Ig G に対する抗体に対する免疫学的試験 (Ouchterlony ゲル注入)

第 1 群のウサギには、ウシ科動物の Ig G で免疫化する前に 90 日間牛乳を与えた。第 2 群のウサギには、ウシ科動物の Ig G で免疫化前に牛乳を与えなかった。

#### 表 VI

群番号	ウサギ	血清中に存在するウシ科動物の Ig G に対する抗体
I	A	なし
	B	なし
	C	なし
	D	試験結果不確定 (ボーダーライン)
II	A	あり
	B	あり
	C	あり
	D	あり

#### 【0084】例 6

本発明のもう一つの実施態様は、本例において明らかにされる。哺乳動物におけるトリの抗体の効果は、哺乳動物起源の抗体の同時投与により改良することができる。すなわち、例えば、畜牛の乳抗体と組み合わせて鳥類の抗体を使用すると、トリの抗体単独の使用よりも哺乳動物における感染症の治療により有効である。1 リットルの免疫乳中の抗体濃度の通常の範囲は 0.05~1 g の Ig G である。卵を 1 リットルを添加すると、全抗体考

50

虚値が1~2gに増大する。

【0085】例3で説明した実験を、畜牛の乳抗体を等量のニワトリ卵抗体と組合せ、卵抗体の場合のみの場合と等価の投与量（すなわち、食餌305号+1%）の下で繰り返した。結果は、前記の表Vの第4群に示されている。ニワトリと畜牛抗体との組み合わせは、畜牛あるいは卵抗体単独のいずれよりもより大きな影響をもたらした。

【0086】以上、本発明を十分に説明したが、ここに開示される本発明の精神あるいは範囲から離れることなく多くの変更および修正がなされ得ることは当業者に明らかであろう。

【0087】そのような変更および修正は、典型的には、本発明を下記の通りに定義することができ、その一つまたは複数を反映させたものである。

(1) 抗原に対して免疫化されている家禽から得られた免疫学的有効量の抗体を哺乳動物（ただしその哺乳動物は家禽の卵から得られた物質を含む抗体の消費の履歴を有することによりその抗体に対して耐性があるものである）に投与することからなる、抗原により引き起こされた状態に対する哺乳動物の異種受動的免疫化方法

(A)。

(2) 投与された抗体が、IgG、IgAまたはIgM抗体である、方法(A)。

(3) 投与された抗体が、家禽の卵から得られた精製IgG抗体である、方法(A)。

(4) 受領体の哺乳動物が、10~14日から数ヶ月までに至る家禽から得られた食用生成物の毎日の消費の履歴を有している、方法(A)。

(5) 投与が、経口のあるいは非経口的注射による、方法(A)。

(6) 抗原が、S. ミューダンス(S. mutans)である、方法(A)。

(7) 投与されている抗体が、充分に精製されており、特に抗体が、家禽の卵から得られている、方法(A)。

(8) 下記a)およびb)の工程からなる、抗原により

引き起こされた状態に対する哺乳動物の受動的免疫化方法(B)。

a) 該抗原に対して免疫化された家禽の卵から得られた、抗原に対して高められた抗体力価を有する物質を、哺乳動物がその抗体に対する充分な耐性を発生するまで哺乳動物に給与する工程、および

b) 該抗原に対して免疫化された家禽から得られた抗体の免疫学的有効量を哺乳動物に投与する工程。

(9) 工程b)で、全卵を哺乳動物に給与する、方法(B)。

(10) 工程b)で、卵の卵黄を哺乳動物に給与する、方法(B)。

【0088】(11) 工程b)で、投与は注射による、方法(B)。

(12) 抗原に引き起こされた状態が「歯う蝕」である、方法(A)あるいは方法(B)。

(13) 抗原に引き起こされた状態が「歯垢」である、方法(A)あるいは方法(B)。

(14) 工程a)で、卵が、該抗原を含む多数の抗原類に対して高められた抗体力価を有している、方法(B)。

(15) 工程b)で、家禽が、工程a)で使用されたのと同じ個体である、方法(B)。

(16) 工程b)で、家禽が、工程a)で使用されたのとは異なる個体である、方法(B)。

(17) 哺乳動物が、非ヒト哺乳動物、特にウサギ、ウシ科動物、馬、ヤギ、羊およびサルからなる群から選ばれた哺乳動物、である、方法(A)あるいは方法(B)。

(18) 哺乳動物が、ヒトである、方法(B)。

(19) 抗原が、細菌種、細菌種の生成物、あるいは細菌種の組み合わせである、方法(A)あるいは方法(B)。

(20) 抗原が、ウイルス種、ウイルス種の生成物あるいはウイルス種の組み合わせである、方法(A)あるいは方法(B)。

【0089】(21) 抗原が、生体制御物質、特にホルモン、酵素あるいは免疫制御因子、である、方法(A)あるいは方法(B)。

(22) 抗原が、ポリペプチド、特にへび毒液の毒素(トキシン)あるいはハチ毒液の毒素(トキシン)、である、方法(A)あるいは方法(B)。

(23) 受動的免疫化が、予防的に行われる、方法(A)あるいは方法(B)。

(24) 受動的免疫化が、病状を緩和する(palliative)のに行われる、方法(A)あるいは方法(B)。

(25) 工程a)で、該物質を、該抗原に対して免疫化されたウシ科動物の乳から得られたその抗原に対して高められた抗体力価を有する物質と共に哺乳動物に給与する、および(または)工程b)で、該物質を、該抗原に対して免疫化されたウシ科動物の乳からの精製された抗体と共に哺乳動物に投与する、ならびに該抗体の組み合わせを免疫学的有効量で投与、特に注射により、する、方法(B)。

(26) 工程a)および工程b)で、家禽が、ニワトリである、方法(B)。

(27) 工程b)で、抗体が、家禽の卵から精製されている、方法(B)。

(28) 下記a)およびb)からなる、抗原により引き起こされた状態に対する哺乳動物の受動的異種免疫化に有効な組成物(C)。

a) 該抗原に対して免疫化された家禽の卵から得られたその抗原に対して高められた抗体力価を有する物質、お

よび

b) 該抗原に対して免疫化されたウシ科動物の乳から得られたその抗原に対して高められた抗体力価を有する物質。

(29) 家禽がニワトリであり、ウシ科動物が畜牛であり、特に組成物(C)が、脱水状態の卵および乳由来の物質からなる、組成物(C)。

(30) 下記a)およびb)の有効量の結合からなる、抗原により引き起こされた状態に対する哺乳動物の受動異種免疫化に有効な組成物(D)。

a) 抗原に対して免疫化された家禽の卵から得られた精製された抗体、および

b) 抗原に対して免疫化されたウシ科動物から得られた精製された抗体。

【0090】(31) 家禽がニワトリであり、ウシ科動物が畜牛である、組成物(D)。

(32) 家禽の抗体が、その家禽の卵から精製されており、ウシ科動物の抗体が、そのウシ科動物の乳から精製されている、組成物(D)。

(33) 抗原性物質に対して免疫化されているウシ科動物の血清あるいは食用生成物から得られて精製された異種の天然の高分子量の抗体グロブリンを該家畜化ウシ科動物からの食用生成物の消費の履歴を有する受領体であるヒトあるいは哺乳動物種に非経口的に注射することからなる、ヒト、哺乳動物種の受動的免疫化方法(E)。

(34) 抗体グロブリンが、IgG、IgAあるいはIgM抗体である、方法(E)。

(35) 注射される抗体が、ウシ科動物の血清あるいは食用生成物から得られて精製されたIgG抗体である、方法(E)。

(36) 受領体のヒトあるいは哺乳動物種が、10~14日から数か月までの範囲に至る家畜化ウシ科動物からの食用生成物を消費する履歴を有する、方法(E)。

(37) 抗原性物質に対して免疫化されているウシ科動物の血清あるいは食用生成物から得られた異種の天然の高分子量のウシ科動物のγグロブリンIgG抗体を、食品源としてウシ科動物の乳を消費することの履歴を有している受領体のヒトあるいは哺乳動物種に非経口的に注射することからなる、異種抗体類によるヒトまたは哺乳動物種の受動的免疫化方法(F)。

(38) ウシ科動物のγグロブリンIgGが、畜牛から得られている、方法(F)。

【0091】(39) 抗原性物質が、下記の群から選ばれたものである、方法(F)。シュードモナス・アエルギノサ(Pseudomonas aeruginosa)、シュードモナス・マルトフィア(Pseudomonas maltophilia)、ストレプトコッカス・エキシミリ(Streptococcus equisimilis)、ストレプトコッカス・ディスガラクティエ(Streptococcus dysgalactiae)、ストレプトコッカス・ウベリス(Streptococcus uberis)、ストレプトコッカス・

ボビス(Streptococcus bovis)、バストウレラ・ムルトシダ(Pasteurella multocida)、バストウレラ・ヘモリチカ(Pasteurella haemolytica)、モラクセラ・ボビス(Moraxella bovis)、アクチノバチルス・リグニエシ(Actinobacillus lignieresii)、コリネバクテリウム・レナーレ(Corynebacterium renale)、フソバクテリウム・ネクロホルム(Fusobacterium necrophorum)、バチルス・セレウス(Bacillus cereus)、サルモネラ・ダブリン(Salmonella dublin)、サルモネラ・ハイデルベルグ(Salmonella heidelberg)、サルモネラ・パラティフィ(Salmonella paratyphi)、エルシニア・エンテロコリチカ(Yersinia enterocolitica)、スタフィロコッカス・アウレウス(Staphylococcus aureus)、スタフィロコッカス・エピデルミディス(Staphylococcus epidermidis)、ストレプトコッカス・ピロゲネス(Streptococcus pyogenes)、アエロバクター・アエロゲネス(Aerobacter aerogenes)、エシエリキア・コーリ(Escherichia coli)、サルモネラ・エンテリティデイス(Salmonella enteritidis)、クレブシエラ・ニューモニエ(Klebsiella pneumoniae)、サルモネラ・ティフィムリウム(Salmonella typhimurium)、ヘモフィルス・インフルエンザエ(Haemophilus influenzae)、ストレプトコッカス・ビリダンス(Streptococcus viridans)、プロテウス・ブルガリス(Proteus vulgaris)、シゲラ・ディセンテリアエ(Shigella dysenteriae)、ストレプトコッカス B 群(Streptococcus Group B)、ディプロコッカス・ニューモニエ(Diplococcus pneumoniae)、ストレプトコッカス・ミュータンス(Streptococcus mutans)、コリネバクテリウム(Corynebacterium)、アクネタイプ1および3(Acne, Types 1 and 3)、ネisseria・ゴノリ(Neisseria gonorrhoeae)、ミコバクテリウム・チューバキュロシス(Mycobacterium tuberculosis)、ヘモフィルス・バギナリス(Haemophilus vaginalis)、b 群ストレプトコッカス・エコリ(Group b Streptococcus coli)、ミクロプラズマ・ホミニス(Microplasma hominis)、ヘモフィルス・デュクレイイ(Haemophilus ducreyi)、グラヌローマ・イングイナーレ(Granuloma inguinale)、リンフォパチア・ベネルム(Lymphopathia venenum)、トレポネマ・パリダム(Treponema pallidum)、ブルセラ・アボルツス(Brucella abortus)、ブルセラ・メリテンシス(Brucella melitensis)、ブルセラ・スイス(Brucella suis)、ブルセラ・カニス(Brucella canis)、カンピロラクター・フェタス(Campylobacter fetus)、カンピロバクター・フェタス(Campylobacter fetus)、カンピロバクター・フェタス・インテスティナリス(Campylobacter fetus intestinalis)、レプトスピラ・ボモナ(Leptospira pomona)、リステリア・モノシトゲネス(Listeria monocytogenes)、ブルセラ・オビス(Brucella ovis)、クラミジ

ア・ブシッタチ (*Chlamydia psittaci*)、アクチノバチルス・エクーリ (*Actinobacillus equuli*)、サルモネラ・アボルトス・オビス (*Salmonella abortus ovis*)、サルモネラ・アボルトス・エクイ (*Salmonella abortus equi*)、コリネバクテリウム・エクイ (*Corynebacterium equi*)、コリネバクテリウム・ピオグネス (*Corynebacterium pyogenes*)、アクチノバチルス・セミニス (*Actinobacillus seminis*)、ミコプラズマ・ボビゲニタリウム (*Mycoplasma bovis genitalium*)、クロストリジウム・テタニ (*Clostridium tetani*)、特に抗原性物質が、これらの細菌の抗原類の少なくとも二つを含む、多価ワクチン。

(40) 受領体が、ヒトである、方法 (F)。

【0092】(41) ウシ科動物の IgG 抗体が、筋肉内注射あるいは静脈注射により投与される、方法 (F)。

(42) 非経口的に注射可能な賦形剤 (vehicle) 中の、抗原物質に対して免疫化されているウシ科動物の血清あるいは食用生成物から得られた、異種で高分子量の蛋白質抗体からなる組成物である、非経口投与用蛋白質抗体組成物 (G) (ただし、この抗体は、その抗体を投与した対象での血清病あるいはアナフィラキシーショックを生じないものである)。

(43) 抗体が、免疫化されているウシ科動物の血清あるいは乳から得られており、特にその抗体が IgG 抗体である、組成物 (G)。

(44) 抗原により引き起こされた状態に対する哺乳動物の受動的免疫化に対する医薬の製造のための、家畜から得られた抗体の使用 (H)。

(45) 抗体が、IgG、IgA あるいは IgM 抗体である、使用 (H)。

(46) 抗体が、高度に精製された IgG 抗体である、使用 (H)。

(47) 抗原が、S. ミュータンス (*S. mutans*) である、使用 (H)。

(48) 抗原により引き起こされた状態に対する哺乳動

物の受動的免疫化に対する医薬の製造のための、家畜の卵から得られた抗体の使用 (I)。

(49) 該抗原が「歯垢」であり、家畜がニワトリであり、ウシ科動物が畜牛であり、あるいは該物質が脱水状態の卵および乳に由来のものである、使用 (H) あるいは使用 (I)。

(50) 下記 a) および b) の有効量の結合からなる、抗原により引き起こされた状態に対する哺乳動物の異種受動的免疫化に有用な組成物 (J)。

a) 抗原に対して免疫化された家畜からの精製された抗体、および

b) 抗原に対して免疫化されたウシ科動物からプリントされた (printed) 抗体。

【0093】(51) 家畜が、ニワトリであって、ウシ科動物が畜牛である、組成物 (J)。

(52) 家畜の抗体が、その家畜の卵から精製されており、ウシ科動物の抗体が、ウシ科動物の乳から精製されている、組成物 (J)。

(53) 抗原により引き起こされた状態に対する哺乳動物の受動的免疫化に対する医薬の製造のためのウシ科動物から得られた抗体の使用 (K)。

(54) 抗体が、IgG、IgA あるいは IgM 抗体である、使用 (K)。

(55) 抗体が、ウシ科動物から得られた精製された IgG 抗体である、使用 (K)。

(56) 非経口的に注射可能な賦形剤 (vehicle) 中の、抗原物質に対して免疫化されているウシ科動物の血清あるいは食用生成物から得られた、異種で高分子量の蛋白質抗体からなる組成物である非経口投与用蛋白質抗体組成物 (L) (ただし、この抗体は、その抗体を投与した対象での血清病あるいはアナフィラキシーショックを生じないものである)。

(57) 抗体が、免疫化されたウシ科動物の血清あるいは乳から得られている、組成物 (L)。

(58) 抗体が、IgG 抗体である、組成物 (L)。